

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 2 月 5 日 (05.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/011470 A1(51) 国際特許分類: C07D 491/048,
A61K 31/4355, 31/444, 31/455, 31/4709, 31/517, 31/538,
31/5513, A61P 3/10, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 17/00,
19/02, 19/10, 25/24, 25/28, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009386

(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 24 日 (24.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-217496 2002 年 7 月 26 日 (26.07.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修
町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 井上 佳久 (IN-
OUE, Yoshihisa) [JP/JP]; 〒572-0047 大阪府 寝屋川市
大元町 2 3-9-A-201 Osaka (JP). 藤井 伸寛
(FUJII, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒567-0023 大阪府 茨木市
西河原 1 丁目 1 8-8 1 5 Osaka (JP). 栗田 倫代 (GY-
OTEN, Michiyo) [JP/JP]; 〒574-0014 大阪府 大東市 寺川 1 丁目 1 6-202 Osaka (JP). 松本 辰美 (MAT-
SUMOTO, Tatsumi) [JP/JP]; 〒590-0113 大阪府 堺市 晴
美台 2 丁目 4 4-9 Osaka (JP).(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.);
〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区十三本町 2 丁目
1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Os-
aka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

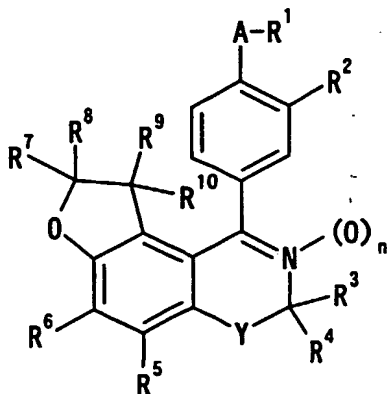
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FUROISOQUINOLINE DERIVATIVE AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: フロイソキノリン誘導体およびその用途

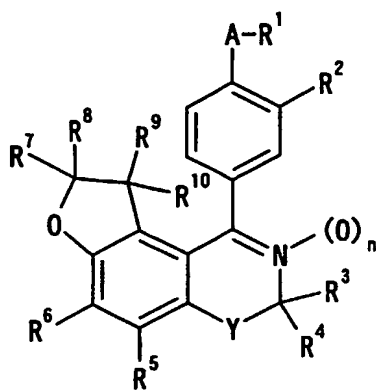


(I)

(57) Abstract: A compound which has excellent phosphodi-
esterase 4 inhibitory activity. It is a compound represented by
the formula (I) [wherein A represents (1) a bond, (2) a group
represented by the formula $-CR^a=CR^b-$ (R^a and R^b each repre-
sents hydrogen or C_{1-6} alkyl), etc.; R^1 represents (1) cyano or (2)
optionally esterified or amidated carboxy; R^2 represents (1) hy-
drogen, (2) optionally substituted hydroxy, (3) optionally substi-
tuted amino, etc.; R^3 and R^4 each represents hydrogen, etc.; R^5
represents hydrogen, etc.; R^6 represents optionally substituted
hydroxy, etc.; R^7 and R^8 each represents optionally substituted
hydrocarbon group, etc.; R^9 and R^{10} each represents (1) hydro-
gen, etc.; Y represents optionally substituted methylene; and n
is 0 or 1] or a salt of the compound.

(57) 要約:

優れたホスホジエステラーゼ 4 阻害作用を有する化合物として、式



〔式中、A は(1)結合手、(2)式 $-CR^a=CR^b-$ (R^a および R^b はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキルを示す) で表される基等を; R^1 は(1)シアノまたは(2)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を; R^2 は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい水酸基、(3)置換基を有していてもよいアミノ基等を; R^3 および R^4 はそれぞれ水素原子等を; R^5 は水素原子等を; R^6 は置換基を有していてもよい水酸基等を; R^7 および R^8 はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基等; R^9 および R^{10} はそれぞれ(1)水素原子等を; Y は置換基を有していてもよいメチレン基を; n は 0 または 1 を示す〕で表される化合物またはその塩を提供する。

明細書

フロイソキノリン誘導体およびその用途

技術分野

- 5 本発明は、ホスホジエステラーゼ 4 阻害作用を有し、炎症性疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、骨粗鬆症、糖尿病、動脈硬化などの予防・治療剤として有用な新規フロイソキノリン誘導体および用途に関する。

10

背景技術

- 今日、多くのホルモンや神経伝達物質は細胞内のセカンドメッセンジャーであるサイクリックアデノシン-3',5'-リン酸 (cAMP) の細胞内濃度の上昇あるいは低下させることにより、それらの細胞機能を調節している。この cAMP の細胞内濃度は合成酵素および分解酵素により制御されている。すなわち cAMP はアデニルシクラーゼにより産生され、ホスホジエステラーゼにより分解される。この分解酵素はサイクリックグアノシン-3',5'-リン酸 (cGMP) の分解をも制御している。

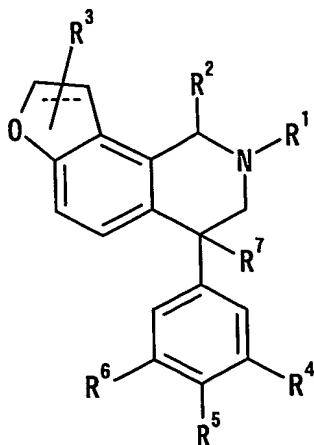
- これまでにホスホジエステラーゼは、11 種のアイソザイムの存在が明らかにされており (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、97 巻、3702 頁 (2000.)、中枢、循環器、呼吸器、消化器、生殖器、血球、気管平滑筋などの各種の細胞においてそれらが細胞内 cAMP、cGMP の濃度を調節し、細胞機能を制御している。そして好酸球、好中球、単球、T-リンパ球、マクロファージなどの炎症細胞には ホスホジエステラーゼの 1 つのアイソザイムであるホスホジエステラーゼ 4 が主に存在することが知られている (Clinical and Experimental Allergy), 22 巻, 337 頁 (1992.)。

喘息の治療薬として主に 3 種類に大別される薬物が用いられている。すなわち、
気管支拡張薬(例えば、 β -アドレナリン受容体作動薬)、抗炎症薬(例えば、コルチ
コステロイド)、および気管支拡張作用と抗炎症作用を併有するキサンチン誘導体
(例えば、テオフィリン)の 3 種類である。なかでもテオフィリンは古くから喘息
5 の治療薬として広く用いられている。そして、テオフィリンの気管支拡張作用が
ホスホジエステラーゼ阻害作用に基づくことが明らかになり、最近注目を集めて
いる。しかしながら、テオフィリンは非選択的ホスホジエステラーゼ阻害剤であり、
心血管系への副作用がしばしば観察され、血中濃度を厳格にコントロールする必
要がある。したがって喘息等の炎症性疾患の治療薬にはホスホジエステラーゼ 4
10 のみを選択的に阻害して、ホスホジエステラーゼのその他のアイソザイムには作
用しない薬物が望まれている。

ホスホジエステラーゼ 4 選択的阻害剤が有効な喘息等の炎症性疾患の治療薬と
なり得る可能性を示した研究結果が報告されている(ブルモナリー ファーマコ
ロジー (Pulmonary Pharmacology), 7 巻, 1 頁 (1994).)。ホスホジエステラー
15 ゼ 4 選択的阻害作用を有する化合物で臨床評価が行われているものとして、アロ
フィリン (Arofylline)、シロミラスト (Cilomilast)、ロフルミラスト
(Roflumilast)、V-11294A、CDC-801、BAY 19-8004、シパムフィリン (Cipamfylline)、
SCH-351591、PD 189659 などが知られている(アニュアル レポート イン メ
ディシナル ケミストリー (Annual Reports in Medicinal Chemistry) 36 巻、
20 41-56 頁、(2001))。

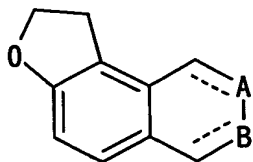
また、ホスホジエステラーゼ 4 選択的阻害作用を有する化合物として、国際公
開第 WO 01/57036 号パンフレットにはニコチンアミド誘導体が、国際公開第 WO
01/70746 号パンフレットおよび国際公開第 WO 03/000695 号パンフレットにはフ
ロイソキノリン誘導体が記載されている。

25 フロイソキノリン誘導体としては、国際公開第 WO 02/04455 号パンフレットに
は、ノルエピネフリントランスポーター蛋白質の再取り込み阻害作用に基づいた
神経・心神欠陥症の治療剤として式



〔式中、 R^1 は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルキルアルキルまたはベンジル（これらは特定の置換基を有していてもよい）、

- 5 R^2 は水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルキルアルキルまたは C_{1-6} ハロアルキル、
 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル（該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルは特定の置換基を有していてもよい）、
- 10 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ等を、
 R^7 は水素原子、ハロゲン原子等を示す〕で表される化合物が開示されている。また、国際公開第 WO 03/035650 号パンフレットにはエントリー阻害剤として、式



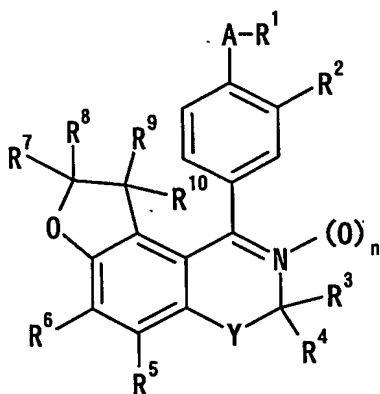
- 〔式中、A、B のいずれか一方は窒素原子、他方は炭素原子を示し、--- は単結合または二重結合を示す〕で表される化合物が開示されている。
- 15

強い選択的ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤は炎症を伴う広範囲な疾患に対して十分な予防あるいは治療効果が期待できる。本発明はホスホジエステラーゼ 4 選択的阻害作用を有し、細胞内の cAMP 濃度を上昇させることにより、気管支拡張作用および抗炎症作用を示し、さらに安全性面などの点で優れた新規複素環化合物

を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、種々鋭意検討を行った結果、フロ[2,3-h]イソキノリンの1位における置換基であるフェニル基の4位置換基末端に(1)シアノまたは(2)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を有する点で特徴を有する式



〔式中、

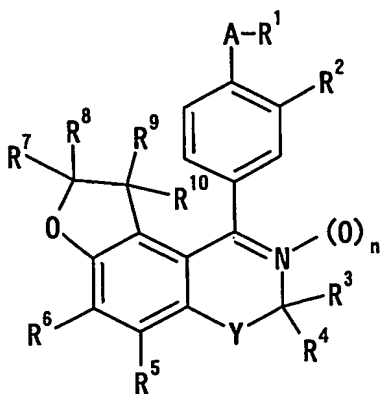
- A は(1)結合手、(2)式- $\text{CR}^a=\text{CR}^b-$ (R^a および R^b はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) で表される基、(3)式- $(\text{CONH})_p-(\text{C}(\text{R}^c)(\text{R}^d))_q-$ (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 p は0または1を、 q は1または2を示す) で表される基、(4)式- CH_2OCH_2- で表される基または(5)式- OCH_2- で表される基を；
 R^1 は(1)シアノ基または(2)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を；
 R^2 は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい水酸基、(3)置換基を有していてもよいアミノ基、(4)置換基を有していてもよいアルキル基、(5)エステル化またはアミド化されてもよいカルボキシ基または(6)ニトロ基を、あるいは
 R^2 は A または R^1 と一緒になって隣接する炭素原子と共に環を形成してもよい；
 R^3 および R^4 はそれぞれ(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基または(3)アシル基を、あるいは R^3 と R^4 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよい；
 R^5 は(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)置換基を有していてもよい炭化水素基、(4)アシル基または(5)置換基を有していてもよい水酸基を；
 R^6 は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)アシル基、(4)置換基を有していてもよい複素環基、(5)ハロゲン原子、(6)置

換基を有していてもよい水酸基、(7)置換基を有していてもよいチオール基、(8)式-S(O)_rR¹¹ (R¹¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、rは1または2を示す)で表される基または(9)置換基を有していてもよいアミノ基を；R⁷およびR⁸はそれぞれ(1)水素原子または(2)置換基を有していてもよい炭化水素基を、あるいはR⁷とR⁸は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよい；

R⁹およびR¹⁰はそれぞれ(1)水素原子または(2)置換基を有していてもよい炭化水素基を；Yは置換基を有していてもよいメチレン基を；nは0または1を示す。但し、Aが結合手するときR²は水素原子ではない。Aが式-(CONH)_p-(C(R^c)(R^d))_q- (R^cおよびR^dはそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基を、pは0または1を、qは1または2を示す)で表される基のときR⁶はメトキシではない。]で表される新規なフロ[2,3-h]イソキノリン化合物またはその塩を初めて合成し、これらの化合物がその特徴的な化学構造に基づいて、予想外にも優れたホスホジエステラーゼ4阻害作用を有し、炎症性疾患、アトピー性皮膚炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、糖尿病または動脈硬化の予防・治療剤として用いられることを見出した。本発明者らはこれらの知見に基づき、さらに検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、

〔1〕式



〔式中、Aは(1)結合手、(2)式-CR^a=CR^b- (R^aおよびR^bはそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す)で表される基、(3)式-(CONH)_p-(C(R^c)(R^d))_q- (R^cおよびR^d

はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 p は 0 または 1 を、 q は 1 または 2 を示す) で表される基、(4) 式 $-CH_2OCH_2-$ で表される基または (5) 式 $-OCH_2-$ で表される基を； R^1 は (1) シアノ基または (2) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を； R^2 は (1) 水素原子、(2) 置換基を有していてもよい水酸基、(3) 置換基を有していてもよいアミノ基、(4) 置換基を有していてもよいアルキル基、(5) エステル化またはアミド化されてもよいカルボキシ基または (6) ニトロ基を、あるいは R^2 は A または R^1 と一緒になって隣接する炭素原子と共に環を形成してもよい； R^3 および R^4 はそれぞれ (1) 水素原子、(2) 置換基を有していてもよい炭化水素基または (3) アシル基を、あるいは R^3 と R^4 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい 3 ないし 8 員環を形成してもよい； R^5 は (1) 水素原子、(2) シアノ基、(3) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(4) アシル基または (5) 置換基を有していてもよい水酸基を； R^6 は (1) 水素原子、(2) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(3) アシル基、(4) 置換基を有していてもよい複素環基、(5) ハロゲン原子、(6) 置換基を有していてもよい水酸基、(7) 置換基を有していてもよいチオール基、(8) 式 $-S(O)_rR^{11}$ (R^{11} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 r は 1 または 2 を示す) で表される基または (9) 置換基を有していてもよいアミノ基を； R^7 および R^8 はそれぞれ (1) 水素原子または (2) 置換基を有していてもよい炭化水素基を、あるいは R^7 と R^8 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい 3 ないし 8 員環を形成してもよい； R^9 および R^{10} はそれぞれ (1) 水素原子または (2) 置換基を有していてもよい炭化水素基を； Y は置換基を有していてもよいメチレン基を； n は 0 または 1 を示す。但し、 A が結合手のとき R^2 は水素原子ではない。 A が式 $-(CONH)_p-(C(R^c)(R^d))_q-$ (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 p は 0 または 1 を、 q は 1 または 2 を示す) で表される基のとき R^6 はメトキシではない。) で表される化合物またはその塩、

[2] R^1 が (i) シアノ基、(ii) カルボキシ基、(iii) (1) ハロゲン原子、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、(8) C_{3-8} シクロアルキル基、(9) C_{6-14} ア

- リール基、(10)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(11)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(12)水酸基、(13)アミノ基、(14)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(15)モノ- C_{6-14} アリールアミノ基、(16)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(17)ジ- C_{6-14} アリールアミノ基、(18)ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、
- 5 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-
- 10 カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール
- 15 ルオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素
- 20 原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、
- 25 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、(19)ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ基、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボ

ニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル
ルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイ
ルオキシ、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシおよびニコチノイルオキシから
5 選ばれるアシルオキシ基、(21)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原
子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員複素環基、
(22)ホスホノ基、(23) C_{6-14} アリールオキシ基、(24)ジ- C_{1-6} アルコキシ-ホスホリル
基、(25) C_{6-14} アリールチオ基、(26)ヒドラジノ基、(27)イミノ基、(28)オキソ基、
(29)ウレイド基、(30) C_{1-6} アルキル-ウレイド基、(31)ジ- C_{1-6} アルキル-ウレイド
基、(32)オキシド基および(33)前記(1)～(32)の基から選ばれる2ないし3個が結
10 合してできる基などからなる群（以下、置換基A群と略記する）から選ばれる置
換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(iv)前記置
換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキ
ルオキシ-カルボニル基、(v)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個
有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基、(vi)前記置換基A群か
15 ら選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボ
ニル基、(vii)カルバモイル基、(viii)前記置換基A群から選ばれる置換基を1
ないし5個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(ix)前記置換
基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいジ- C_{1-6} アルキル-カ
ルバモイル基、(x)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有してい
20 てもよいモノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基または(xi)前記置換基A群から選ば
れる置換基を1ないし5個有していてもよいジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基で
あり、
 R^2 が(i)水素原子、(ii)式-OR¹² (R¹²は(a)水素原子、(b)前記置換基A群から選ば
れる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケ
25 ニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14}
アリール基または C_{7-16} アラルキル基、または(c)前記置換基A群から選ばれる置
換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-
カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14}
アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボ

- ニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す) で表される基、(iii) 式- $NR^{13}R^{14}$ (R^{13} および R^{14} はそれぞれ(i') 水素原子、(ii') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、(iii') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、

ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル、モノ-C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル、ジ-C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆ アルキル-チオカルボニル、C₃₋₈ シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆ アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄ アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆ アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄ アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆ アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆ アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆ アルキル-チオカルバモイル、モノ-C₆₋₁₄ アリール-チオカルバモイル、ジ-C₆₋₁₄ アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ-C₁₋₆ アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆ アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄ アリールスルファモイル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₆₋₁₄ アリールスルホニル、C₁₋₆ アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄ アリールスルフィニル、C₁₋₆ アルコキシスルフィニル、C₆₋₁₄ アリールオキシスルフィニル、C₁₋₆ アルコキシスルホニルおよび C₆₋₁₄ アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または(iv')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を示す、あるいはR¹³およびR¹⁴は隣接する窒素原子と一緒にあって5ないし14員環を形成してもよい)で表される基、(iv)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルキリデンアミノ基、(v)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi)カルボキシ基、(vii)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、(viii)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキルオキシ-カルボニル基、(ix)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル基、(x)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基、(xi)カルバモイル基、(xii)

- 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(xiii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(xiv) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいモノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、(xv) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基または(xvi)ニトロ基であり、あるいは R^2 は A または R^1 と一緒になって前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員環を形成していてもよい；
- 10 R^3 および R^4 がそれぞれ以下の (i) ~ (iii) のいずれかであり：
- (i) 水素原子、
- (ii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、
- 15 (iii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1
- 20 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アル

- キル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基；
- 10 あるいは R^3 と R^4 は隣接する炭素原子と共に、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリールアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{6-14} アリールアミノおよび4ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい C_{3-8} シクロアルカンまたは3ないし8員複素環を形成してもよく、
- 15 R^5 が (i) 水素原子、(ii) シアノ基、
 (iii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、
 (iv) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16}
- 20
 25

アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、または

(v) 式-OR¹⁵

(R¹⁵ は (a) 水素原子、(b) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、または (c) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル

オキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す) で表される基であり、

R^6 が以下の (i) ~ (x) のいずれかであり：

- (i) 水素原子、
- 15 (ii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、
- (iii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラル

- キルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選
- 5 ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、
- 10 スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、(iv)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環、
- 15 (v)ハロゲン原子、
- (vi)式-OR¹⁶ (R¹⁶は、(i')水素原子、(ii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、(iii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ない
- 20 し5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、
- 25 モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボ

- ニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、
- 5 ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、
- 10 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または (iv') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ない
- 15 し 4 個含む 5 ないし 1 4 員複素環を示す) で表される基、
- (vii) 式-SR¹⁷ (R¹⁷ は、(i') 水素原子、(ii') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、(iii') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ない
- 20 し 5 個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、
- 25 モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボ

- ニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、
- 5 ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、
- 10 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または (iv') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環を示す) で表される基、
- 15 (viii) 式- $S(O)_r R^{11}$ (R^{11} は、(i') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基または (ii') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環を r は 1 または 2 を示す) で表される基または
- 20 (ix) 式- $NR^{18}R^{19}$ (R^{18} および R^{19} はそれぞれ (i') 水素原子、(ii') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、(iii') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ

-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、

5 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に

10 窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する

15 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選

20 ばれるアシル基または(iv')前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環を示す) で表される基であり、

R^7 および R^8 がそれぞれ(i)水素原子または(ii)前記置換基 A 群から選ばれる置換

25 基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基であり、

あるいは R^7 と R^8 は隣接する炭素原子と共に、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリールアミノ、ジ- C_{1-6}

アルキルアミノ、ジ-C₆₋₁₄アリアルアミノおよび4ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよいC₃₋₈シクロアルカンまたは3ないし8員複素環を形成してもよく；

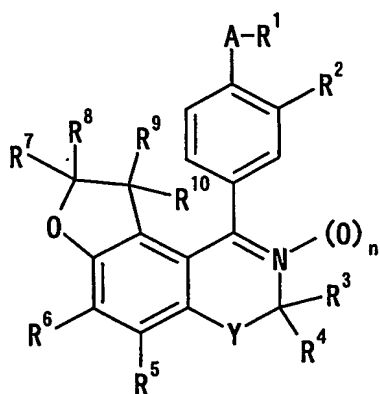
R⁹およびR¹⁰がそれぞれ(i)水素原子または(ii)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリアル基またはC₇₋₁₆アラルキル基であり、

Yが前記置換基A群から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいメチレン基である前記〔1〕記載の化合物、

- 10 〔3〕Aが(1)結合手、(2)式- $\text{CR}^a=\text{CR}^b$ - (R^aおよびR^bはそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す)で表される基、(3)式- $(\text{CONH})_p-(\text{C}(\text{R}^c)(\text{R}^d))_q$ - (R^cおよびR^dはそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基を、pは0または1を、qは1または2を示す)で表される基、(4)式- CH_2OCH_2 -で表される基または(5)式- OCH_2 -で表される基であり、R¹が(1)シアノ基、(2)カルボキシ基、(3)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、
- 15 (4)カルバモイル基、(5)N-モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基であり、R²が(1)水素原子、(2)水酸基、(3)C₁₋₆アルコキシ基、(4)C₇₋₁₆アラルキルオキシ基、(5)アミノ基、(6)カルボキシ、カルバモイル、キノリル、フェノキシおよびピリジルから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(7)ハロゲン原子、シアノ、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシおよびC₁₋₆アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ-C₇₋₁₆アラルキルアミノ基、(8)モノ-C₆₋₁₄アリアルアミノ基、(9)ハロゲン原子、チエニルおよびC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルチオから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいモノ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(10)モノ-C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、(11)C₁₋₆アルコキシおよびC₁₋₆アルキルカルボニルアミノから選ばれる置換基
- 20 を1個有していてもよいモノ-C₆₋₁₄アリアルカルボニルアミノ基、(12)キノリルカルボニルアミノ基、(13)ハロゲン原子を1または2個有していてもよいピリジルカルボニルアミノ基、(14)インドリルカルボニルアミノ基、(15)ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシカルボニルおよびキノリルから選ばれる置換基を1ないし4個有していてもよいN-C₁₋₆アルキル-N-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(16)ハロゲ

- ンを1ないし3個有していてもよいN-C₁₋₆アルキルカルボニル-N-C₇₋₁₆アラルキルアミノ基、(17)N-C₁₋₆アルキル-N-ピリジルカルボニルアミノ基、(18)ジ-C₁₋₆アルキルアミノを1個有していてもよいC₁₋₆アルキリデンアミノ基、(19)C₁₋₆アルコキシカルボニルを1個有していてもよいモノ-C₁₋₆アルキルウレイド基、(20)ジ-C₁₋₆アルキルウレイド、(21)モノ-C₆₋₁₄アリールウレイド基、(22)C₁₋₆アルキルおよびオキソから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい1-イミダゾリジニル基、(23)C₁₋₆アルキル基、(24)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(25)ニトロ基または(26)1-ピロリジニル基であり、あるいはR²はAまたはR¹と一緒に隣接する炭素原子と共に(1)水酸基、(2)C₁₋₆アルコキシカルボニルを1個有していてもよいC₁₋₆アルキル、(3)C₇₋₁₆アラルキル、(4)C₆₋₁₄アリールおよび(5)オキソから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい含窒素5ないし7員環を形成してもよく、R³およびR⁴がそれぞれC₁₋₆アルキル基であり、R⁵が水素原子であり、R⁶がC₁₋₆アルコキシ基であり、R⁷およびR⁸がそれぞれC₁₋₆アルキル基であり、R⁹およびR¹⁰がそれぞれ水素原子であり、Yがメチレン基であり、nが0である前記〔1〕記載の化合物、

〔4〕式



〔式中

- A は(1)結合手、(2)式-CH=CH-で表される基、(3)式-CONH-C(R^c)(R^d)-(R^cおよびR^dはそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す)で表される基、または(4)式-OCH2-で表される基を、

R¹は(1)シアノ基、(2)カルボキシ基、(3)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(4)カルバモイル基または(5)N-モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基を、

R^2 は(1)水酸基、(2) C_{1-6} アルコキシ基、(3) C_{7-16} アラルキルオキシ基、(4)アミノ基、(5)カルボキシ、カルバモイル、キノリル、フェノキシおよびピリジルから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(6)ハロゲン原子、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ- C_{7-16} アラルキルアミノ基、(7)モノ- C_{6-14} アリールアミノ基、(8)ハロゲン原子、チエニルおよび C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルチオから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(9)モノ- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、(10) C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-6} アルキルカルボニルアミノから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ- C_{6-14} アリールカルボニルアミノ基、(11)キノリルカルボニルアミノ基、(12)ハロゲン原子を1または2個有していてもよいピリジルカルボニルアミノ基、(13)インドリルカルボニルアミノ基、(14)ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニルおよびキノリルから選ばれる置換基を1ないし4個有していてもよい $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、(15)ハロゲンを1ないし3個有していてもよい $N-C_{1-6}$ アルキルカルボニル- $N-C_{7-16}$ アラルキルアミノ基、(16) $N-C_{1-6}$ アルキル- N -ピリジルカルボニルアミノ基、(17)ジ- C_{1-6} アルキルアミノを1個有していてもよい C_{1-6} アルキリデンアミノ基、(18) C_{1-6} アルコキシカルボニルを1個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルウレイド基、(19)ジ- C_{1-6} アルキルウレイド基、(20)モノ- C_{6-14} アリールウレイド基、(21) C_{1-6} アルキルおよびオキソから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい 1-イミダゾリジニル基、(22) C_{1-6} アルキル基、(23) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(24)ニトロ基または(25) 1-ピロリジニル基を、

あるいは R^2 は A または R^1 と一緒になって隣接する炭素原子と共に(1)水酸基、(2) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを1個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(3) C_{7-16} アラルキル基、(4) C_{6-14} アリール基および(5)オキソ基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい含窒素5ないし7員環を形成してもよく、

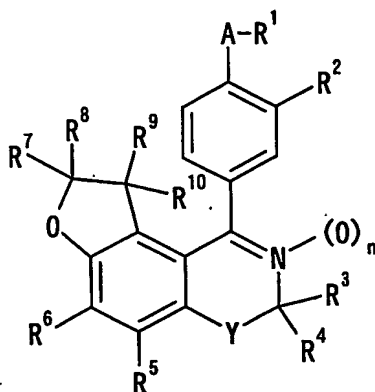
R^3 および R^4 はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、

R^5 は水素原子を、

R^6 は C_{2-6} アルコキシ基を、

R^7 および R^8 はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、
 R^9 および R^{10} はそれぞれ水素原子を、
 Y はメチレン基を、
 n は 0 を示す。] で表される化合物またはその塩、

5 〔5〕式



〔式中

A は (1) 式 $-CR^a=CR^b-$ (R^a および R^b はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) で表される基、 (2) 式 $-(CONH)_p-(C(R^c)(R^d))_q-$ (R^c および R^d はそれぞれ水素原子ま

10 または C_{1-6} アルキル基を、 p は 0 または 1 を、 q は 1 または 2 を示す) で表される基、

(3) 式 $-CH_2OCH_2-$ で表される基または (4) 式 $-OCH_2-$ で表される基を、

R^1 は (1) カルボキシ基、 (2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 (3) N -モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基または (4) カルバモイル基を、

R^2 は水素原子を、

15 R^3 および R^4 はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、

R^5 は水素原子を、

R^6 は C_{2-6} アルコキシ基を、

R^7 および R^8 はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、

R^9 および R^{10} はそれぞれ水素原子を、

20 Y はメチレン基を、

n は 0 を示す。] で表される化合物またはその塩、

〔6〕 A が (1) 結合手または (2) 式 $-CH=CH-$ で表される基である前記〔4〕記載の化合物、

〔7〕 A が(1)式-CH=CH-で表される基、(2)式-(C(R^c)(R^d))- (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C₁₋₆ アルキル基を示す) で表される基または(3)式-CH₂OCH₂-で表される基である前記〔5〕記載の化合物、

〔8〕 R¹ がカルボキシ基またはカルバモイル基である前記〔4〕記載の化合物、

5 〔9〕 R¹ がカルボキシ基である前記〔5〕記載の化合物、

〔10〕 R² が(1)C₁₋₆ アルコキシ基、(2)モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ基、(3)モノ-C₇₋₁₆ アラルキルアミノ基、(4)キノリルカルボニルアミノ基または(5)ピリジルカルボニルアミノ基である前記〔4〕記載の化合物、

10 〔11〕 R³ および R⁴ がそれぞれメチルである前記〔4〕または〔5〕記載の化合物、

〔12〕 R⁶ がエトキシである前記〔4〕または〔5〕記載の化合物、

〔13〕 R⁷ および R⁸ がそれぞれメチルである前記〔4〕または〔5〕記載の化合物、

15 〔14〕 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]安息香酸、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(エチルアミノ)安息香酸、(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-メトキシフェニル]-2-プロペン酸、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-キノリニルカルボニル)アミノ]安息香酸、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゼン酢酸、N-[2-(アミノカルボニル)-5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピリジンカルボキサミドまたはそれらの塩である前記〔4〕記載の化合物、

20

25

〔15〕 [[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メトキシ]酢酸、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)- α , α -ジメチルベンゼン酢酸またはそれらの塩である前記〔5〕記載の化合物、

〔16〕前記〔1〕記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬、

〔17〕ホスホジエステラーゼ4阻害剤である前記〔16〕記載の医薬、

〔18〕炎症性疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、
5 記憶障害、骨粗鬆症、糖尿病または動脈硬化の予防・治療剤である前記〔16〕記載の医薬、

〔19〕哺乳動物に対して前記〔1〕記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするホスホジエステラーゼ4阻害方法、

〔20〕哺乳動物に対して前記〔1〕記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする炎症性疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性
10 鼻炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、骨粗鬆症、糖尿病または動脈硬化の予防・治療方法、

〔21〕ホスホジエステラーゼ4阻害剤を製造するための前記〔1〕記載の化合物またはそのプロドラッグの使用、
15

〔22〕炎症性疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、骨粗鬆症、糖尿病または動脈硬化の予防・治療剤を製造するための前記〔1〕記載の化合物またはそのプロドラッグの使用、等に関する。

20

前記式中、Aは(1)結合手、(2)式- $CR^a=CR^b$ - (R^a および R^b はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す)で表される基、(3)式- $(CONH)_p-(C(R^c)(R^d))_q$ - (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、pは0または1を、qは1または2を示す)で表される基、(4)式- CH_2OCH_2 -で表される基または(5)式- OCH_2 -で表
25 される基を示す。

R^a 、 R^b 、 R^c および R^d で表される C_{1-6} アルキル基とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを示す。

「式- $CR^a=CR^b$ - (R^a および R^b はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す)

で表される基」としては、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})-$ 、 $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})=\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})-$ で表される基が挙げられ、なかでも $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})-$ 、とりわけ $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{メチル})=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{メチル})-$ で表される基が好ましい。

- 5 「式 $-(\text{CONH})_p-(\text{C}(\text{R}^c)(\text{R}^d))_q-$ (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 p は 0 または 1 を、 q は 1 または 2 を示す) で表される基」としては、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})-$ 、 $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル}))_2-$ 、 $-(\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル}))_2-$ 、 $-\text{CONH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})-$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})-$ 、 $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、
10 $-\text{CONH}-(\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル}))_2-$ 、 $-\text{CONH}-(\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル}))_2-$ で表される基が挙げられ、なかでも $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CONH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})(\text{C}_{1-6} \text{ アルキル})-$ 、とりわけ $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{メチル})_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CONH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}(\text{メチル})_2-$ で表される基が好ましい。

- A としては、(1)結合手、(2)式 $-\text{CH}=\text{CH}-$ で表される基、(3)式 $-\text{C}(\text{R}^c)(\text{R}^d)-$ (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) で表される基または(4)式 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ で表される基であるものが好ましく、なかでも(1)結合手、(2)式 $-\text{CH}=\text{CH}-$ で表される基、(3)式 $-\text{C}(\text{メチル})_2-$ で表される基または(4)式 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ で表される基であるものがより好ましい。

- 前記式中、 R^1 は(1)シアノ基または(2)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を示す。
20

- R^1 で表される「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基」としては、例えば、(i)カルボキシ基、(ii) (1)ハロゲン原子、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(6)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、(7)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、(8) C_{3-8} シクロアルキル基、(9) C_{6-14} アリール基、(10)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(11)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(12)水酸基、(13)アミノ基、(14)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(15)モノ- C_{6-14} アリールアミノ基、(16)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(17)ジ- C_{6-14} アリールアミノ基、(18)ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6}

- アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、(19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ基、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシおよびニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ基、(21) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および

- 酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 14 員複素環基、(22)ホスホノ基、(23) C_{6-14} アリールオキシ基、(24)ジ- C_{1-6} アルコキシ-ホスホリル基、(25) C_{6-14} アリールチオ基、(26)ヒドラジノ基、(27)イミノ基、(28)オキソ基（但し、炭化水素基と一緒にアシルを形成する場合を除く）、(29)ウレイド基、(30) C_{1-6} アルキル-ウレイド基、(31)ジ- C_{1-6} アルキル-ウレイド基、(32)オキシド基および(33)前記(1)～(32)の基から選ばれる 2 ないし 3 個が結合してできる基などからなる群（以下、置換基 A 群と略記する）から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(iii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ-カルボニル基、(iv) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基、(v) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基、(vi) カルバモイル基、(vii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(viii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(ix) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいモノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基または(x) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基などが挙げられる。
- 20 前記置換基 A 群の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。
- 前記置換基 A 群の「 C_{1-3} アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシが挙げられる。
- 前記置換基 A 群の「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、
- 25 例えば 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよい C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが挙げられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2, 2, 2-

トリフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

- 5 前記置換基 A 群の「ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニルなど）などが挙げられる。

- 10 前記置換基 A 群の「ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基（例えば、プロパルギル、エチニル、2-ブチニル、2-ヘキシニルなど）などが挙げられる。

- 15 前記置換基 A 群の「 C_{3-8} シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

- 20 前記置換基 A 群の「 C_{6-14} アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリルなどが挙げられる。

- 25 前記置換基 A 群の「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど）などが挙げられ、具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、トリクロロメトキシ、3,3,3-トリフルオロプロポキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、5,5,5-トリフルオロペンチルオキシ、6,6,6-トリフルオロヘキシルオキシなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど）などが挙げられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「モノ- C_{6-14} アリールアミノ基」としては、例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「ジ- C_{6-14} アリールアミノ基」としては、例えば、ジフェニルアミノ、ジ(2-ナフチル)アミノなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{1-6} アルキル-カルボニル」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル」としては、例えば、シクロプロピル-カルボニル、シクロブチル-カルボニル、シクロペンチル-カルボニル、シクロヘキシル-カルボニル、シクロヘプチル-カルボニル、シクロオクチル-カルボニルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル」としては、例えば、メトキシ-カルボニル、エトキシ-カルボニル、プロポキシ-カルボニル、イソプロポキシ-カルボニル、n-ブトキシ-カルボニル、イソブトキシ-カルボニル、sec-ブトキシ-カルボニル、tert-ブトキシ-カルボニル、ペンチルオキシ-

カルボニル、イソペンチルオキシ-カルボニル、ネオペンチルオキシ-カルボニルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

5. 前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{7-16} アラルキル-カルボニル」としては、例えば、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

10. 前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

15. 前記置換基 A 群の「アシル基」としての「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル」としては、例えば、1-ピロリジニルカルボニル、4-ピペリジニルカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、2-モルホリニルカルボニル、4-ピリジニルカルボニル、3-チエニルカルボニル、2-フリルカルボニル、2-チアゾリルカルボニルなどが挙げられる。

20. 前記置換基 A 群の「アシル基」としての「モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル」としては、例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどが挙げられる。

25. 前記置換基 A 群の「アシル基」としての「モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル」としては、例えば、ジフェニルカルバモイルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子

および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル」としては、例えば、1-ピロリジニルカルバモイル、4-ピペリジルカルバモイル、1-ピペラジニルカルバモイル、2-モルホリニルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル、2-フリルカルバモイル、
5 2-チアゾリルカルバモイルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル」としては、例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル」としては、例えば、シクロペンチルチオカルボニル、シクロヘキシルチオカルボニルなどが挙げられる。
10

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル」としては、例えば、メトキシチオカルボニル、エトキシチオカルボニル、プロポキシチオカルボニル、ブトキシチオカルボニルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{6-14} アリール-チオカルボニル」としては、例えば、フェニルチオカルボニル、2-ナフチルチオカルボニルなどが挙げられる。
15

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル」としては、例えば、ベンジルチオカルボニル、フェネチルチオカルボニルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル」としては、例えば、フェノキシチオカルボニル、2-ナフチルオキシチオカルボニルなどが挙げられる。
20

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシチオカルボニル、2-ナフチルメチルオキシチオカルボニルなどが挙げられる。
25

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル」としては、例えば、1-ピロリジニルチオカルボニル、4-ピペリジルチオカルボニル、1-ピペラジニルチオカルボニル、2-モルホリニルチ

オカルボニル、4-ピリジルチオカルボニル、3-チエニルチオカルボニル、2-フリルチオカルボニル、2-チアゾリルチオカルボニルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「モノ-C₁₋₆ アルキルチオカルバモイル」
5 としては、例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「ジ-C₁₋₆ アルキルチオカルバモイル」
としては、例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「モノ-C₆₋₁₄ アリールチオカルバモイル」
10 としては、例えば、フェニルチオカルバモイル、2-ナフチルチオカルバモイルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「ジ-C₆₋₁₄ アリールチオカルバモイル」
としては、例えば、ジフェニルチオカルボニルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子
15 および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル」
としては、例えば、1-ピロリジニルチオカルバモイル、4-ピペリジルチオカルバモイル、1-ピペラジニルチオカルバモイル、2-モルホリニルチオカルバモイル、4-ピリジルチオカルバモイル、3-チエニルチオカルバモイル、2-フリルチオカルバモイル、2-チアゾリルチオカルバモイルなどが挙げら
20 れる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「モノ-C₁₋₆ アルキルスルファモイル」
としては、例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「ジ-C₁₋₆ アルキルスルファモイル」
25 としては、例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「C₆₋₁₄ アリールスルファモイル」
としては、例えば、フェニルスルファモイルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「C₁₋₆ アルキルスルホニル」としては、

例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{6-14} アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

5 前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{1-6} アルキルスルフィニル」としては、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{6-14} アリールスルフィニル」としては、例えば、フェニルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{1-6} アルコキシスルフィニル」としては、例えば、メトキシスルフィニル、エトキシスルフィニルなどが挙げられる。

10 前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル」としては、例えば、フェノキシスルフィニルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{1-6} アルコキシスルホニル」としては、例えば、メトキシスルホニル、エトキシスルホニルなどが挙げられる。

15 前記置換基 A 群の「アシル基」としての「 C_{6-14} アリールオキシスルホニル」としては、例えば、フェノキシスルホニルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシルアミノ基」としての「 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、アセトアミド、プロピオンアミドなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシルアミノ基」としての「 C_{6-14} アリール-カルボキサミド」としては、例えば、ベンズアミド、2-ナフチルカルボキサミドなどが挙げられる。

20 前記置換基 A 群の「アシルアミノ基」としての「 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド」としては、例えば、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、イソプロポキシカルボキサミド、tert-ブトキシカルボキサミドなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシルアミノ基」としての「 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ」としては、例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどが挙げられる。

25

前記置換基 A 群の「アシルアミノ基」としての「 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ」としては、例えば、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシルオキシ基」としての「 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキ

シ」としては、例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシルオキシ基」としての「 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、2-ナフトイルオキシなどが挙げられる。

- 5 前記置換基 A 群の「アシルオキシ基」としての「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ」としては、例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシなどが挙げられる。

- 10 前記置換基 A 群の「アシルオキシ基」としての「モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ」としては、例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシルオキシ基」としての「ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ」としては、例えば、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

- 15 前記置換基 A 群の「アシルオキシ基」としての「モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、2-ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「アシルオキシ基」としての「ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」としては、例えば、ジフェニルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

- 20 前記置換基 A 群の「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 14 員複素環基」としては、例えば、4-ピリジル、2-チエニル、2-フリル、2-チアゾリル、3-インドリル、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル、2-イソインドリニルなどが挙げられる。

- 25 前記置換基 A 群の「 C_{6-14} アリールオキシ基」としては、例えば、フェノキシが挙げられる。

前記置換基 A 群の「ジ- C_{1-6} アルコキシ-ホスホリル基」としては、例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリルなどが挙げられる。

前記置換基 A 群の「 C_{6-14} アリールチオ基」としては、例えば、フェニルチオな

どが挙げられる。

前記置換基 A 群の「 C_{1-6} アルキル-ウレイド基」としては、例えば、メチルウレイド、エチルウレイドなどが挙げられる。

5 前記置換基 A 群の「ジ- C_{1-6} アルキル-ウレイド基」としては、例えば、ジメチルウレイド、ジエチルウレイドなどが挙げられる。

R^1 で表される「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基」としての「前記置換基 A から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基」の「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、例えば、メトキシ-カルボニル、エトキシ-カルボニル、プロポキシ-カルボニル、
10 イソプロポキシ-カルボニル、*n*-ブトキシ-カルボニル、イソブトキシ-カルボニル、*sec*-ブトキシ-カルボニル、*tert*-ブトキシ-カルボニル、ペンチルオキシ-カルボニル、イソペンチルオキシ-カルボニル、ネオペンチルオキシ-カルボニルなどが挙げられる。

R^1 で表される「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基」としての「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ-カルボニル基」の「 C_{3-8} シクロアルキルオキシ-カルボニル基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ-カルボニル、シクロブチルオキシ-カルボニル、シクロペンチルオキシ-カルボニル、シクロヘキシルオキシ-カルボニル、シクロヘプチルオキシ-カルボニル、シクロオクチルオキシ-カルボニル
20 などが挙げられる。

R^1 で表される「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基」としての「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基」の「 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど
25 などが挙げられる。

R^1 で表される「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基」としての「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基」の「 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基」としては、例えば、フェノキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなどが挙

げられる。

- R^1 で表される「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基」としての「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基」の「モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどが挙げられる。

R^1 で表される「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基」としての「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基」の「ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基」としては、例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどが挙げられる。

- 10 R^1 で表される「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基」としての「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいモノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基」の「モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基」としては、例えば、フェニルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

- 15 R^1 で表される「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基」としての「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基」の「ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基」としては、例えば、ジフェニルカルバモイルなどが挙げられる。

- 20 R^1 としては、(1)シアノ基、(2)カルボキシ基、(3) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(4)カルバモイル基、(5)N-モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基であるものが好ましく、なかでもカルボキシ基またはカルバモイル基であるものが好ましい。

前記式中、 R^2 は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい水酸基、(3)置換基を有していてもよいアミノ基、(4)置換基を有していてもよいアルキル基、(5)エステル化またはアミド化されてもよいカルボキシ基または(6)ニトロ基を示す。

- 25 R^2 で表される「置換基を有していてもよい水酸基」としては、例えば、式- OR^{12} (R^{12} は(a)水素原子、(b)前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、または(c)前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していても

よい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す)で表される基が挙げられる。

R^{12} で表される「前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基」の、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基とは、例えば以下に示すものが挙げられる。

C₁₋₆ アルキル基：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど、

C₂₋₆ アルケニル基：ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニルなど、

5 C₂₋₆ アルキニル基：プロパルギル、エチニル、2-ブチニル、2-ヘキシニルなど、

C₃₋₈ シクロアルキル基：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなど、

10 C₃₋₈ シクロアルケニル基：1-シクロプロペニル、1-シクロブテニル、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニルなど、

C₆₋₁₄ アリール基：フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリルなど、

15 C₇₋₁₆ アラルキル基：ペンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-フェネチル、2,2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、ビフェニルメチル、ビフェニルエチル、ビフェニルプロピル、ビフェニルブチルなど。

R¹²で表される「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいアシル基」のアシル基としての「C₁₋₆ アルキル-カルボニル」、「C₃₋₈ シクロアルキル-カルボニル」、「C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル」、「C₆₋₁₄ アリール-カルボニル」、「C₇₋₁₆ アラルキル-カルボニル」、「C₆₋₁₄ アリールオキシ-カルボニル」、「C₇₋₁₆ アラルキルオキシ-カルボニル」、「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル」、「モノ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル」、「ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル」、「モノ-C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル」、「ジ-C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル」、「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル」、「C₁₋₆ アルキル-チオカルボニル」、「C₃₋₈ シクロアルキル-チオカルボニル」、「C₁₋₆ アルコキシ-チオカルボニル」

- ル」、「C₆₋₁₄ アリール-チオカルボニル」、「C₇₋₁₆ アラルキル-チオカルボニル」、
「C₆₋₁₄ アリールオキシ-チオカルボニル」、「C₇₋₁₆ アラルキルオキシ-チオカルボニ
ル」、「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし
3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル」、「モノ-C₁₋₆ ア
5 ルキル-チオカルバモイル」、「ジ-C₁₋₆ アルキル-チオカルバモイル」、「モノ-C₆₋₁₄
アリール-チオカルバモイル」、「ジ-C₆₋₁₄ アリール-チオカルバモイル」、「炭素原
子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ
原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル」、「モノ-C₁₋₆ アルキルスル
ファモイル」、「ジ-C₁₋₆ アルキルスルファモイル」、「C₆₋₁₄ アリールスルファモイ
10 ル」、「C₁₋₆ アルキルスルホニル」、「C₆₋₁₄ アリールスルホニル」、「C₁₋₆ アルキルスル
フィニル」、「C₆₋₁₄ アリールスルフィニル」、「C₁₋₆ アルコキシスルフィニル」、「C₆₋₁₄
アリールオキシスルフィニル」、「C₁₋₆ アルコキシスルホニル」および「C₆₋₁₄ アリー
ルオキシスルホニル」としては、前記の置換基 A 群のアシル基における「C₁₋₆ ア
ルキル-カルボニル」、「C₃₋₈ シクロアルキル-カルボニル」、「C₁₋₆ アルコキシ-カル
15 ボニル」、「C₆₋₁₄ アリール-カルボニル」、「C₇₋₁₆ アラルキル-カルボニル」、「C₆₋₁₄ ア
リールオキシ-カルボニル」、「C₇₋₁₆ アラルキルオキシ-カルボニル」、「炭素原子以
外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子
を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル」、「モノ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル」、
「ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル」、「モノ-C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル」、「ジ
20 -C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル」、「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素
原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カル
バモイル」、「C₁₋₆ アルキル-チオカルボニル」、「C₃₋₈ シクロアルキル-チオカルボニ
ル」、「C₁₋₆ アルコキシ-チオカルボニル」、「C₆₋₁₄ アリール-チオカルボニル」、「C₇₋₁₆
アラルキル-チオカルボニル」、「C₆₋₁₄ アリールオキシ-チオカルボニル」、「C₇₋₁₆ ア
25 ラルキルオキシ-チオカルボニル」、「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸
素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チ
オカルボニル」、「モノ-C₁₋₆ アルキル-チオカルバモイル」、「ジ-C₁₋₆ アルキル-チオ
カルバモイル」、「モノ-C₆₋₁₄ アリール-チオカルバモイル」、「ジ-C₆₋₁₄ アリール-チ
オカルバモイル」、「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ば

れる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル」、「モノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル」、「ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル」、「C₆₋₁₄アリールスルファモイル」、「C₁₋₆アルキルスルホニル」、「C₆₋₁₄アリールスルホニル」、「C₁₋₆アルキルスルフィニル」、「C₆₋₁₄アリールスルフィニル」、「C₁₋₆アルコキシスルフィニル」、「C₆₋₁₄アリールオキシスルフィニル」、「C₁₋₆アルコキシスルホニル」および「C₆₋₁₄アリールオキシスルホニル」と同様のものが挙げられる。

R²で表される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、(1)式-NR¹³R¹⁴ (R¹³およびR¹⁴はそれぞれ(i')水素原子、(ii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基、(iii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ-C₁₋₆アルキルスルファ

モイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または(iv')前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環を示す、あるいは R^{13} および R^{14} は隣接する窒素原子と一緒になって 5 ないし 14 員環を形成してもよい) で表される基、(2) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{1-6} アルキリデンアミノ基 (例えば、メチリデンアミノ、エチリデンアミノなど) などが挙げられる。

R^{13} および R^{14} で表される「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基」としては、前記の R^{12} で表される「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基」と同様のものが挙げられる。

R^{13} および R^{14} で表される「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいアシル基」としては、前記の R^{12} で表される「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいアシル基」と同様のものが挙げられる。

R^{13} および R^{14} で表される「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環」の「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環」としては、例えば、4-ピリジル、2-チエニル、2-フリル、2-チアゾリル、3-インドリル、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル、2-イソインドリニルなどが挙げられる。

R^{13} および R^{14} が隣接する窒素原子と一緒に形成してもよい5ないし14員環としては、例えば、1-ピロリジニル、1-ピペリジル、1-ピペラジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、1,2-ジヒドロピリジン-1-イル、1-イミダゾリジニルなどが挙げられる。

- 5 R^2 で表される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、前記置換基 A 群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-6} アルキル基などが挙げられる。該 C_{1-6} アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

- 10 R^2 で表される「エステル化またはアミド化されてもよいカルボキシ基」としては、例えば、 R^1 で表される「エステル化またはアミド化されてもよいカルボキシ基」と同様のものが挙げられる。

- R^2 としては、(1)水素原子、(2)水酸基、(3) C_{1-6} アルコキシ基、(4) C_{7-16} アラルキルオキシ基、(5)アミノ基、(6)カルボキシ、カルバモイル、キノリル、フェノキシおよびピリジルから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(7)ハロゲン原子、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ- C_{7-16} アラルキルアミノ基、(8)モノ- C_{6-14} アリールアミノ基、(9)ハロゲン原子、チエニルおよび C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルチオから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(10)モノ- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、(11) C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-6} アルキルカルボニルアミノから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ- C_{6-14} アリールカルボニルアミノ基、(12)キノリルカルボニルアミノ基、(13)ハロゲン原子を1または2個有していてもよいピリジルカルボニルアミノ基、(14)インドリルカルボニルアミノ基、(15)ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニルおよびキノリルから選ばれる置換基を1ないし4個有していてもよい N- C_{1-6} アルキル-N- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(16)ハロゲンを1ないし3個有していてもよい N- C_{1-6} アルキルカルボニル-N- C_{7-16} アラルキルアミノ基、(17) N- C_{1-6} アルキル-N-ピリジルカルボニルアミノ基、(18)ジ- C_{1-6} アルキルアミノを1個有していてもよい C_{1-6} アルキリデン
- 15
- 20
- 25

アミノ基、(19) C_{1-6} アルコキシカルボニルを1個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルウレイド基、(20) ジ- C_{1-6} アルキルウレイド基、(21) モノ- C_{6-14} アリールウレイド基、(22) C_{1-6} アルキルおよびオキソから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい1-イミダゾリジニル基、(23) C_{1-6} アルキル基、(24) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(25) ニトロ基または(26) 1-ピロリジニル基であるものが好ましい。な

5 かでも、(1) 水素原子、(2) C_{1-6} アルコキシ基、(3) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(4) モノ- C_{7-16} アラルキルアミノ基、(5) キノリルカルボニルアミノ基または(6) ピリジルカルボニルアミノ基であるものが好ましい。

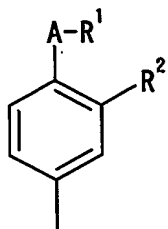
R^2 が A または R^1 と一緒になって隣接する炭素原子と共に形成してもよい環としては、例えば、前記置換基 A 群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい5ないし8員の複素環が挙げられる。

10

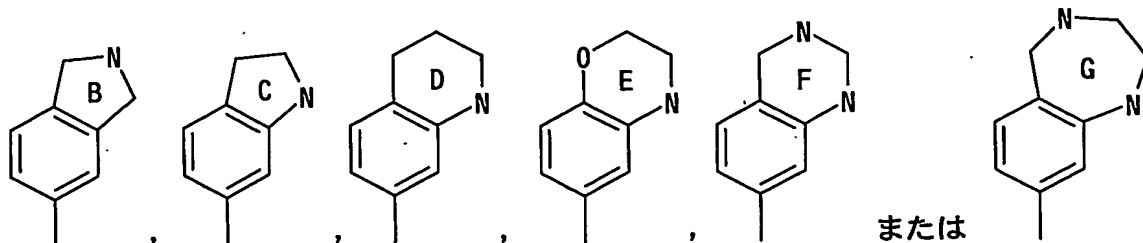
該「5ないし8員の複素環」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個以上（例えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし3個）含む5ないし8員の複素環（好ましくは5ないし7員の脂肪族複素環）などが挙げられる。

15

具体的には、式



で表される部分構造が、式



20 〔式中、環 B~G は前記置換基 A 群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい〕で表される構造を有する場合などが挙げられる。

R^2 がAまたは R^1 と一緒になって隣接する炭素原子と共に形成してもよい環が有していてもよい好ましい置換基としては、例えば、(1)水酸基、(2) C_{1-6} アルコキシカルボニルを1個有していてもよい C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、
5 メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチルなど)、(3) C_{7-16} アラルキル基(例えば、ベンジルなど)、(4) C_{6-14} アリール基(例えば、フェニルなど)、(5)オキソ基などが挙げられる。

R^3 および R^4 はそれぞれ(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基または(3)アシル基を示し、 R^3 と R^4 は隣接する炭素原子と共に置換基を有してい
10 てもよい3ないし8員環を形成してもよい。

R^3 および R^4 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、 C_{2-6} アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニルなど)、 C_{2-6} アルキニル基(例えば、プロパルギル、エチニル、2-ブチニル、2-ヘキシニルなど)、 C_{3-8} シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなど)、 C_{3-8} シクロアルケニル基(例えば、
15 1-シクロプロペニル、1-シクロブテニル、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニルなど)、 C_{6-14} アリール基(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリルなど)または C_{7-16} アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチル
20 メチル、2-ナフチルメチル、2-フェネチル、2,2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル)などが挙げられる。

R^3 および R^4 で表される「アシル基」としては、前記置換基A群で表される「アシル基」と同様のものが挙げられる。

R^3 および R^4 が隣接する炭素原子と共に形成する 3 ないし 8 員環としては、例えば、3 ないし 8 員同素環または複素環が挙げられる。

5 R^3 および R^4 が隣接する炭素原子と共に形成する 3 ないし 8 員同素環としては、炭素原子および水素原子からなる 3 ないし 8 員の環状炭化水素が用いられ、具体的には、 C_{3-8} シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン）、 C_{3-8} シクロアルケン（例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン）などが挙げられる。なかでも C_{3-8} シクロアルカンが好ましく、特にシクロペンタン、シクロヘキサンなどの 5 または 6 員の同素環（特に、シクロヘキサン）
10 が好ましい。

R^3 および R^4 が隣接する炭素原子と共に形成する 3 ないし 8 員複素環としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1 種または 2 種のヘテロ原子を 1 個以上（例えば、1 個ないし 4 個、好ましくは 1 個ないし 3 個）含む 5 ないし 8 員の脂肪族複素環（好ましくは 5 または 6 員の脂肪族複素環）な
15 どが挙げられる。

より具体的には、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン環などの炭素原子および窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を 1 個ないし 3 個含む 5 ないし 8 員（好ましくは 5 または 6 員）の脂肪族複素環などが挙げられる。

20 R^3 および R^4 としては、それぞれ C_{1-6} アルキル基であるものが好ましく、とりわけ、メチルが好ましい。

前記式中、 R^5 は (1) 水素原子、(2) シアノ基、(3) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(4) アシル基または (5) 置換基を有していてもよい水酸基を示す。

R^5 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記の R^3 および R^4 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げ
25 られる。

R^5 で表される「アシル基」としては、前記置換基 A 群で示される「アシル基」と同様のものが挙げられる。

R^5 で表される「置換基を有していてもよい水酸基」としては、例えば、式-OR¹⁵

(R¹⁵は(a)水素原子、(b)前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₃₋₈ シクロアルケニル基、C₆₋₁₄ アリール基または C₇₋₁₆ アラルキル基、または(c)前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、C₁₋₆ アルキル-カルボニル、C₃₋₈ シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄ アリール-カルボニル、C₇₋₁₆ アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄ アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆ アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル、モノ-C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル、ジ-C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、C₁₋₆ アルキル-チオカルボニル、C₃₋₈ シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆ アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄ アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆ アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄ アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆ アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆ アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆ アルキル-チオカルバモイル、モノ-C₆₋₁₄ アリール-チオカルバモイル、ジ-C₆₋₁₄ アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ-C₁₋₆ アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆ アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄ アリールスルファモイル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₆₋₁₄ アリールスルホニル、C₁₋₆ アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄ アリールスルフィニル、C₁₋₆ アルコキシスルフィニル、C₆₋₁₄ アリールオキシスルフィニル、C₁₋₆ アルコキシスルホニルおよび C₆₋₁₄ アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す) で表される基などが挙げられる。

R¹⁵で表される「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ シクロ

アルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基」および「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいアシル基」としては、前記の R^{12} で表される「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基」および「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいアシル基」と同様のものが挙げられる。

R^5 としては、水素原子またはシアノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が好ましい。とりわけ、水素原子が好ましい。

- 10 前記式中、 R^6 は (1) 水素原子、(2) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(3) アシル基、(4) 置換基を有していてもよい複素環基、(5) ハロゲン原子、(6) 置換基を有していてもよい水酸基、(7) 置換基を有していてもよいチオール基、(8) 式 $-S(O)_r R^{11}$ (R^{11} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 r は 1 または 2 を示す) で表される基または (9) 置換基を有して
- 15 いてもよいアミノ基を示す。

R^6 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記の R^3 および R^4 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

- 20 R^6 で表される「アシル基」としては、前記置換基 A 群で示される「アシル基」と同様のものが挙げられる。

- R^6 で表される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 14 員複素環基（例えば、4-ピリジル、2-チエニル、2-フリル、2-チアゾリル、3-インドリル、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル、2-イソインドリニルなど）が挙げられる。
- 25

R^6 で表される「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、前記置換基 A 群から選ばれる置換基 1 ないし 5 個が挙げられる。

R^6 で表される「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ

素が挙げられる。

- R^6 で表される「置換基を有していてもよい水酸基」としては、例えば、式-OR¹⁶ (R¹⁶は、(i')水素原子、(ii')前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基または C₇₋₁₆アラルキル基、(iii')前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルフィニル、C₆₋₁₄アリールオキシスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルホニルおよび C₆₋₁₄アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または(iv')前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒

素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を示す)で表される基などが挙げられる。

R^{16} で表される「前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アララルキル基」および「前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいアシル基」としては、前記の R^{12} で表される「前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アララルキル基」および「前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいアシル基」と同様のものが挙げられる。

R^{16} で表される「前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環」としては、例えば、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、4-ピリジル、2-チエニル、2-フリル、2-チアゾリル、3-インドリル、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル、2-イソインドリニルなどが挙げられる。

R^6 で表される「置換基を有していてもよいチオール基」としては、例えば、式 $-SR^{17}$ (R^{17} は、(i')水素原子、(ii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アララルキル基、(iii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アララルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アララルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、

- 硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、
- 5 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チ
- 10 オカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシ
- 15 スルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または (iv') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環を示す) で表される基が挙げられる。

- R^{17} で表される「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基」、
- 「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいアシル基」および「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を
- 20 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環」としては、前記の R^{16} で表される「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基」、「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいアシル基」および「前記置換

基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環」と同様のものが挙げられる。

- R^6 で表される「式-S(0)_rR¹¹ (R¹¹ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、r は 1 または 2 を示す) で表される基」における R¹¹ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₃₋₈ シクロアルケニル基、C₆₋₁₄ アリール基または C₇₋₁₆ アラルキル基が挙げられ、前記の R¹⁶ で表される「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₃₋₈ シクロアルケニル基、C₆₋₁₄ アリール基または C₇₋₁₆ アラルキル基」と同様のものが挙げられる。

- R^6 で表される「式-S(0)_rR¹¹ (R¹¹ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、r は 1 または 2 を示す) で表される基」における R¹¹ で表される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環などが挙げられ、前記の R¹⁶ で表される「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環」と同様のものが挙げられる。

- R^6 で表される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、式-NR¹⁸R¹⁹ (R¹⁸ および R¹⁹ はそれぞれ (i') 水素原子、(ii') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₃₋₈ シクロアルケニル基、C₆₋₁₄ アリール基または C₇₋₁₆ アラルキル基、(iii') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、C₁₋₆ アルキル-カルボニル、C₃₋₈ シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄ ア

- リール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、
- 5 モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子
- 10 および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または (iv') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環を示す) で表される基などが挙げられる。
- 15
- 20
- 25 R^{18} および R^{19} で表される、「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基」、「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいアシル基」および「前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有して

いてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環」としては、前記の R^{16} で表される「前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基」、「前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいアシル基」および「前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環」と同様のものが挙げられる。

10. R^6 としては、置換基を有していてもよい水酸基、式- $S(0)_r R^{11}$ (R^{11} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 r は1または2を示す)で表される基または置換基を有していてもよいアミノ基をであるものが好ましい。

- なかでも、(1)式- OR^{16} で表される基において、 R^{16} が C_{1-6} アルキル基である場合、
15 (2)式- $S(0)_r R^{11}$ で表される基において、 r が1、 R^{11} が C_{1-6} アルキル基である場合
および(3)式- $NR^{18}R^{19}$ で表される基において、 R^{18} が C_{1-6} アルキル-カルボニル、
 R^{19} が水素原子である場合が好ましい。

とりわけ、式- OR^{16} で表される基において、 R^{16} が C_{1-6} アルキル基である場合、特に R^{16} が C_{2-6} アルキル基、具体的にはエチルであるものが好ましい。

- 20 すなわち、 R^6 としては、 C_{1-6} アルコキシ基、なかでも C_{2-6} アルコキシ基、特にエトキシであるものが好ましい。

前記式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ(1)水素原子または(2)置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^7 と R^8 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよい。

- 25 R^7 および R^8 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記の R^3 および R^4 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

R^7 および R^8 が隣接する炭素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい3ないし8員環」としては、前記した R^3 および R^4 が隣接する炭素原子と共に形成す

る「置換基を有していてもよい3ないし8員環」と同様のものが用いられ、なかでも置換基を有していてもよい3ないし8員同素環が好ましく、なかでも C_{3-8} シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン）が好ましく、特にシクロペンタン、シクロヘキサンなどの5または6員の同素環（特に、シクロペンタン）が好ましい。

R^7 および R^8 としては、それぞれ C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチルなど）などが好ましく、とりわけメチル基が好ましい。

前記式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ(1)水素原子または(2)置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。

10 R^9 および R^{10} で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記の R^3 および R^4 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

R^9 および R^{10} としては、それぞれ水素原子が好ましい。

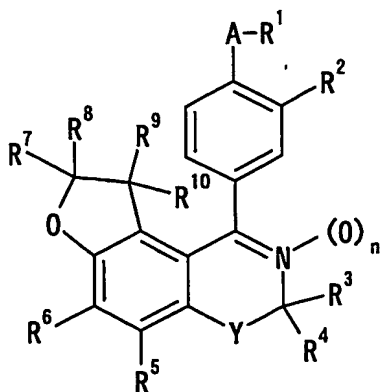
15 前記式中、Y は置換基を有していてもよいメチレン基を示す。メチレン基の置換基としては、前記置換基 A 群から選ばれる基が挙げられる。

なかでも Y としては、メチレンが好ましい。

前記式中、n は0または1を示す。なかでも n は0であるものが好ましい。

本発明の化合物としては、次のようなものが好ましい。

式



20

で表される化合物において、

A が(1)結合手、(2)式-CH=CH-で表される基、(3)式-CONH-C(R^c)(R^d)- (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキルを示す) で表される基、または(4)式

-OCH₂-で表される基であり、R¹が(1)シアノ、(2)カルボキシ、(3)C₁₋₆アルコキシカルボニル、(4)カルバモイル、(5)N-モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイルであり、R²が(1)水酸基、(2)C₁₋₆アルコキシ基、(3)C₇₋₁₆アラルキルオキシ基、(4)アミノ基、(5)カルボキシ、カルバモイル、キノリル、フェノキシおよびピリジルから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(6)ハロゲン原子、シアノ、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシおよびC₁₋₆アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ-C₇₋₁₆アラルキルアミノ基、(7)モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ基、(8)ハロゲン原子、チエニルおよびC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルチオから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいモノ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(9)モノ-C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、(10)C₁₋₆アルコキシおよびC₁₋₆アルキルカルボニルアミノから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ-C₆₋₁₄アリールカルボニルアミノ基、(11)キノリルカルボニルアミノ基、(12)ハロゲン原子を1または2個有していてもよいピリジルカルボニルアミノ基、(13)インドリルカルボニルアミノ基、(14)ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシカルボニルおよびキノリルから選ばれる置換基を1ないし4個有していてもよいN-C₁₋₆アルキル-N-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(15)ハロゲンを1ないし3個有していてもよいN-C₁₋₆アルキルカルボニル-N-C₇₋₁₆アラルキルアミノ基、(16)N-C₁₋₆アルキル-N-ピリジルカルボニルアミノ基、(17)ジ-C₁₋₆アルキルアミノを1個有していてもよいC₁₋₆アルキリデンアミノ基、(18)C₁₋₆アルコキシカルボニルを1個有していてもよいモノ-C₁₋₆アルキルウレイド基、(19)ジ-C₁₋₆アルキルウレイド、(20)モノ-C₆₋₁₄アリールウレイド基、(21)C₁₋₆アルキルおよびオキソから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい1-イミダゾリジニル基、(22)C₁₋₆アルキル基、(23)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(24)ニトロ基または(25)1-ピロリジニル基であり、R²はAまたはR¹と一緒に隣接する炭素原子と共に(1)水酸基、(2)C₁₋₆アルコキシカルボニルを1個有していてもよいC₁₋₆アルキル、(3)C₇₋₁₆アラルキル、(4)C₆₋₁₄アリールおよび(5)オキソから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい含窒素5ないし7員環を形成してもよく、R³およびR⁴がそれぞれC₁₋₆アルキル基であり、R⁵が水素原子であり、

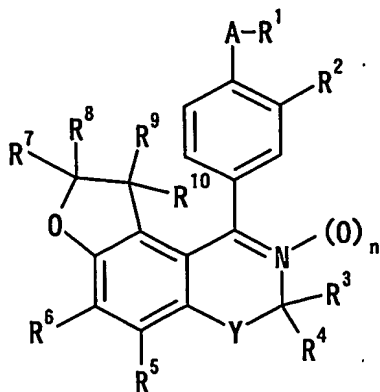
R^6 が C_{2-6} アルコキシ基であり、
 R^7 および R^8 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基であり、
 R^9 および R^{10} がそれぞれ水素原子であり、
 Y がメチレン基であり、

5 n が0である化合物またはその塩。

なかでも後述の実施例1～32、35～92、98、99、102、103、
 111～113、121～168で表される化合物またはそれらの塩が好ましい。
 とりわけ、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
 [2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]安息香酸、4-(6-エ
 10 トキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン
 -1-イル)-2-(エチルアミノ)安息香酸、(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒ
 ドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)-2-メトキシフェ
 ニル]-2-プロペン酸、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメ
 チルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-キノリニルカルボニル)アミノ]安
 15 息香酸、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
 [2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゼン酢
 酸、N-[2-(アミノカルボニル)-5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-
 テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピリジンカルボキ
 サミドまたはそれらの塩が好ましい。

20 また、同様に好ましい化合物として、

式



で表される化合物において、

Aが(1)式 $-CR^a=CR^b-$ (R^a および R^b はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)で表される基、(2)式 $-(CONH)_p-(C(R^c)(R^d))_q-$ (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキルを、 p は0または1を、 q は1または2を示す)で表される基、(3)式 $-CH_2OCH_2-$ で表される基または(4)式 $-OCH_2-$ で表される基であり、 R^1 が(1)カルボキシ基、(2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(3) N -モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基または(4)カルバモイル基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 および R^4 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基であり、 R^5 が水素原子であり、 R^6 が C_{2-6} アルコキシ基であり、 R^7 および R^8 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基であり、 R^9 および R^{10} がそれぞれ水素原子であり、 Y がメチレン基であり、 n が0である化合物またはその塩。

なかでも、後述の実施例33、34、93~97、100、101、104~110、114~120で表される化合物またはそれらの塩が好ましい。とりわけ、[[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)フェニル]メトキシ]酢酸、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)- α , α -ジメチルベンゼン酢酸またはそれらの塩が好ましい。特に[[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)フェニル]メトキシ]酢酸塩酸塩、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)- α , α -ジメチルベンゼン酢酸塩酸塩水和物が好ましい。

本出願化合物の塩としては、例えば薬理学的に許容される塩等が挙げられる。例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、またはアルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、 N,N' -ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等

との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、
5 例例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

中でも薬学的に許容可能な塩が好ましく、その例としては、本出願化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸
10 等無機酸との塩、例えば酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられ、酸性官能基を有する場合には、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

15 本出願化合物のプロドラッグとしては、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本出願化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて本出願化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を受けて本出願化合物に変化する化合物をいう。本出願化合物のプロドラッグとしては、本出願化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された
20 化合物（例えば、本出願化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジノメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；本出願化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、本出願化合物
25 の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；本出願化合物のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、本出願化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオ

キシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって本出願化合物から製造することができる。

また、本出願化合物のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163~198 頁に記載されているような生理的条件下で本出願化合物に変化するものであってもよい。

また、後述の参考例 27~115 に記載の化合物も本出願化合物と同様にホスホジエステラーゼ 4 阻害作用を有する。

本発明の化合物またはその塩は、以下に記載する反応式 1~反応式 4 およびそれに準ずる方法の基づいて製造することができる。

以下の反応式の略図中における化合物の記号は、特に記載のない限り前記と同意義を示す。また、反応式中の本発明の化合物に包含される化合物(III)、(VI)および(VIII)、またその中間体にあたる化合物(I)、(II)、(IV)、(V)および(VII)は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば、前記の本発明の化合物の塩と同様のものが挙げられる。

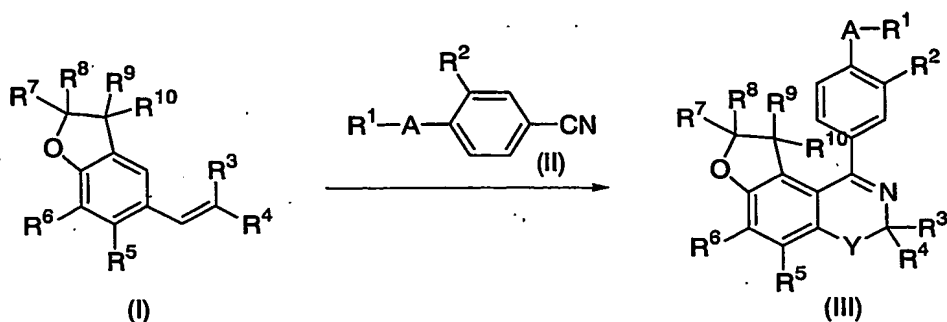
化合物(I)、(IV)および(V)は例えば WO 01/70746 号公報、特開 2001-335579 号公報記載の方法またはこれらに準ずる方法により製造することができる。

化合物(II)は市販されているものを入手でき、また自体公知の方法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

以下の反応で用いられる総称で示される溶媒としては、特に記載がないかぎり、アルコール類としてメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなど、エーテル類としてジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど、炭化水素類としてベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなど、アミド類として N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなど、ハロゲン化炭化水素類としてジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなど、有機

酸類としてギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸など、エステル類として酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸 *tert*-ブチル、酢酸ペンチル、酢酸ヘキシルなどを示す。

5 (反応式 1)



化合物 (III) [式中、Y は CH₂ または CH(OH) を示す] は、化合物 (I) と化合物 (II) とを酸あるいはハロゲン化試薬の存在下反応させることにより製造される。

化合物 (II) の使用量は、化合物 (I) 1 モルに対し約 0.5 ないし約 5 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 2 モルである。

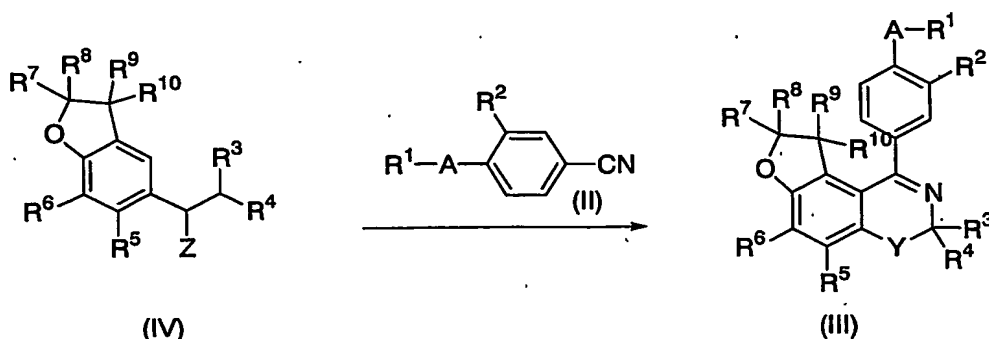
該「酸」としては、硫酸、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、過塩素酸等の鉱酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等のルイス酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機酸等が用いられる。酸の使用量は化合物 (I) 1 モルに対し約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 6 モルである。

該「ハロゲン化試薬」としては、臭素、塩素、ヨウ素等のハロゲン類、N-プロモスクシンイミド等のイミド類、ジクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモニウム、三臭化ベンジルトリメチルアンモニウム等のハロゲン付加物類等が用いられる。ハロゲン化試薬の使用量は、化合物 (I) 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば炭化水素類、有機酸類、ハロゲン化炭化水素類、エステル類またはこれらの混合物等が好ましい。

反応時間は通常約 10 分ないし約 48 時間、好ましくは約 15 分ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。

(反応式 2)



化合物(III)〔式中、Y は CH₂ または CH(OH) を示す〕は、化合物(IV)〔式中、Z は置換基を有していてもよい水酸基またはハロゲン原子を示す〕と化合物(II)とを酸あるいはハロゲン化試薬の存在下反応させることにより製造される。

Z で表される「置換基を有していてもよい水酸基」としては、例えば、(1)水酸基、(2)ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルカルボニルオキシ (例、アセチルオキシ、トリフルオロアセチルオキシ、プロピオニルオキシ等)、(3)ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニルオキシ (例、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ等)、(4)ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシおよびニトロから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C₆₋₁₀ アリールスルホニルオキシ (例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ、p-クロロフェニルスルホニルオキシ、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等) が挙げられる。

Z で表される「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

化合物(II)の使用量は、化合物(I) 1 モルに対し約 0.5 ないし約 5 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 2 モルである。

該「酸」としては、硫酸、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、過塩素酸等の鉱酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等のル

イス酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機酸等が用いられる。酸の使用量は化合物(I) 1 モルに対し約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 6 モルである。

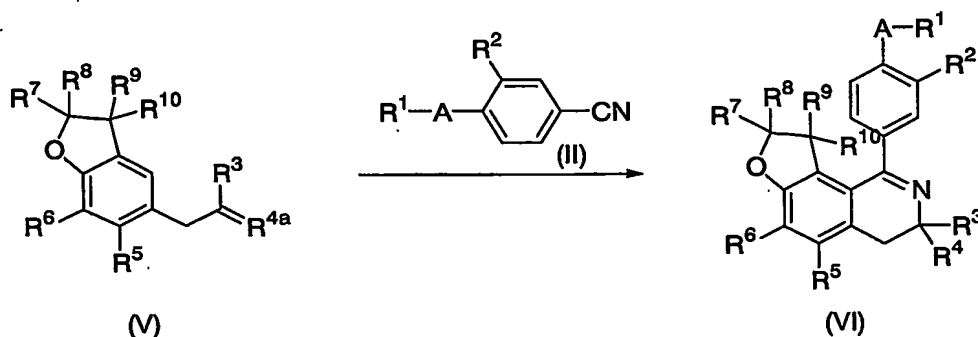
- 5 該「ハロゲン化試薬」としては、臭素、塩素、ヨウ素等のハロゲン類、N-ブロモスクシンイミド等のイミド類、ジクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモニウム、三臭化ベンジルトリメチルアンモニウム等のハロゲン付加物類等が用いられる。ハロゲン化試薬の使用量は、化合物(I) 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

- 10 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば炭化水素類、有機酸類、ハロゲン化炭化水素類、エステル類またはこれらの混合物等が好ましい。

反応時間は通常約 10 分ないし約 48 時間、好ましくは約 15 分ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃で

- 15 ある。

(反応式 3)



化合物(VI)は、化合物(V)〔式中、R^{4a}はR⁴から水素原子を一つ除いた二価基を示す〕と化合物(II)とを酸あるいはハロゲン化試薬の存在下反応させることにより製造される。

- 20

化合物(II)の使用量は、化合物(I) 1 モルに対し約 0.5 ないし約 5 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 2 モルである。

該「酸」としては、硫酸、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、過塩素酸等の鉱酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等のル

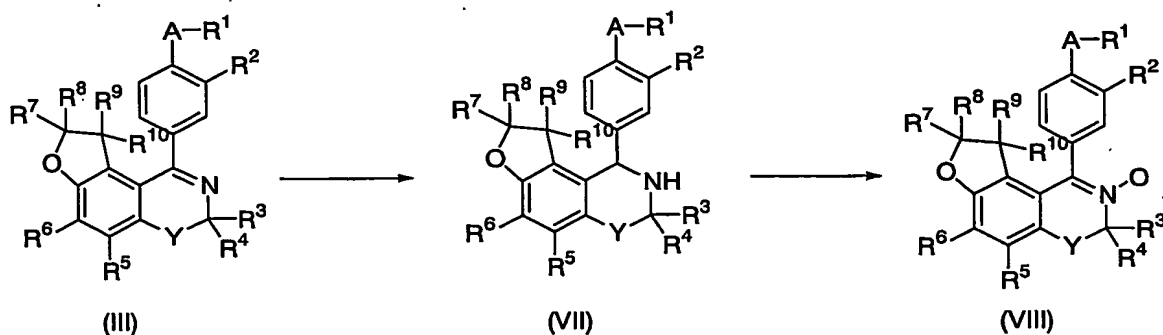
イス酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ペンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機酸等が用いられる。酸の使用量は化合物(I)1モルに対し約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約6モルである。

- 5 該「ハロゲン化試薬」としては、臭素、塩素、ヨウ素等のハロゲン類、N-プロモスクシンイミド等のイミド類、ジクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモニウム、三臭化ベンジルトリメチルアンモニウム等のハロゲン付加物類等が用いられる。ハロゲン化試薬の使用量は、化合物(I)1モルに対し約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。
- 10 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば炭化水素類、有機酸類、ハロゲン化炭化水素類、エステル類またはこれらの混合物等が好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

15

(反応式4)



化合物(VII)は、化合物(III)を還元することにより製造される。

- 還元方法としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類を用いる還元方法、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類を用いる還元方法、テキシルボラン、ジシamilボラン等のアルキルボラン類を用いる還元方法、ジボランを用いる還元方法、亜鉛、アルミニウム、すず、鉄等の金属類を用いる還元方法、ナトリウム、リチウム等のアルカリ金属/液体アンモニア(パーチ還元)、水素添加反応による還元方法等が挙
- 20

げられる。

金属水素錯化合物類を用いる還元方法の場合、その使用量は化合物(III)1モルに対し、約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約3モルである。

5 ボラン錯体類、アルキルボラン類またはジボランを用いる還元方法の場合、その使用量は化合物(III)1モルに対し、約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

金属類、アルカリ金属を用いる還元方法の場合、その使用量は化合物(III)1モルに対し、約1ないし約20当量、好ましくは約1ないし約5当量である。

10 本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。該「ルイス酸」としては、例えば、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化すず(II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素等が用いられる。ルイス酸の使用量は化合物(III)に対して約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

15 また、水素添加反応による還元方法も用いることができ、この場合、触媒としてパラジウム炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルト等が用いられる。触媒の使用量は化合物(III)に対して約5ないし約1000重量%、好ましくは約10ないし約300重量%である。

20 本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。反応温度は通常約-20ないし約120℃、好ましくは約0ないし約80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。

25 化合物(VIII)は、化合物(VII)を酸化することにより製造される。

酸化に使用される酸化剤としては、例えば過酸化水素などが用いられる。酸化剤の使用量は、化合物(VII)1モルに対し約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

本反応ではタングステン(VI)酸ナトリウムなどの触媒を用いるのが好ましい。

触媒の使用量は化合物(VII)1モルに対し約0.05ないし約1モル、好ましくは約0.05ないし約0.5モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

- 10 前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

- 15 アミノの保護基としては、例えばホルミルまたはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル等)、ベンゾイル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-10} アラルキルオキシ-カルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、
20 C_{1-6} アルキル-カルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等)、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

- カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等)、ニトロ、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等)、 C_{6-10} アリール (例えば、フェニル、ナフチル等) 等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシの保護基としては、例えばホルミル、またはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、 C_{7-11} アラルキル（例えば、ベンジル等）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-11} アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 C_{7-11} アラルキル（例えば、ベンジル等）、 C_{6-10} アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム(II)等で処理する方法または還元反応が用いられる。

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせることで行うことにより本発明の化合物を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座 14、15 巻、1977 年（丸善出版）等に記載の方法が採用される。

前記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる本発明の化合物は、公知の手段、例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

本発明の化合物が、コンフィギュレーショナル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体およびR体に分離することができる。

本発明の化合物に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、本発明の化合物は、水和物または非水和物であってもよい。

本発明の化合物は同位元素（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S ）等で標識されていてもよい。

- 5 本発明の化合物またはその塩は優れたホスホジエステラーゼ阻害作用、特にホスホジエステラーゼ 4 阻害作用を有しており、かつ毒性が低く、安全であるので、哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、イヌ、ラット、ウシなど）における炎症性疾患、自己免疫疾患、糖尿病、動脈硬化、移植片対宿主疾患、多発性硬化症、敗血症、乾癬、骨粗鬆症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管痴呆症、
- 10 アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、肥満、心不全、肺繊維症、アレルギー性疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹）、狭心症、心筋梗塞、高血圧症、肺高血圧症、腎疾患、脳機能疾患、免疫不全、眼科疾患、男性または女性の性機能障害等の予防・治療剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤として用いることができる。とりわけ、炎症性疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、
- 15 喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、骨粗鬆症、糖尿病および動脈硬化などの予防・治療剤、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤として用いることができる。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。

- 特にホスホジエステラーゼ 4A を阻害することにより、喘息、アトピー性皮膚炎、
- 20 アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、多発性硬化症、骨粗鬆症の予防・治療剤として、ホスホジエステラーゼ 4B を阻害することにより、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、多発性硬化症、骨粗鬆症の予防・治療剤として、ホスホジエステラーゼ 4C を阻害することにより、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、慢
- 25 性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、多発性硬化症、骨粗鬆症 の予防・治療剤として、ホスホジエステラーゼ 4D を阻害することにより、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、多発性硬化症、骨粗鬆症の予防・治療剤として本

発明の化合物を用いることができる。

剤形の具体例としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤（マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏、点眼剤、エアゾール剤、眼軟膏剤、硬膏剤、坐剤、トローチ剤、パップ剤、リニメント剤などが挙げられる。これらの製剤は常法（例えば、日本薬局方記載の方法など）に従って調製される。

本発明の製剤において、本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して 0.01 ないし 100 重量%、好ましくは 0.1 ないし 50 重量%、さらに好ましくは 0.5 ないし 20 重量%程度である。

10 具体的には、錠剤の製造法は、医薬品をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤などを加え、圧縮成型するかまたは、医薬品をそのまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、またはあらかじめ製した顆粒にその
15 まま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混合した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤などを加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。

注射剤の製造法は、医薬品の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液など、非水性溶剤の場合は通常植物油などに溶解、懸濁もしくは
20 乳化して一定量とするか、または医薬品の一定量を取り注射用の容器に密封して製することができる。

経口用製剤担体としては、例えば、デンプン、マンニット、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの製剤分野において常用されている物質が挙げられる。注射用担体としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤などが挙げられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加することもできる。

これらの製剤の投与量は、年令、体重、症状、投与経路、投与回数などにより異なるが、例えば、成人の喘息患者に対して、1 日当たり有効成分（本発明の化合物）に換算して通常 0.01 ないし 100mg/kg、好ましくは 0.1 ないし 50mg/kg、

より好ましくは0.5ないし10mg/kgを1日1または2回に分割して経口投与するのがよい。

- 本発明の化合物は単剤として使用しても優れたホスホジエステラーゼ4阻害作用を示すが、さらに本発明の化合物以外の他の医薬成分（以下、併用薬物と略記する）と併用（多剤併用）することもできる。

このような併用薬物としては、例えば抗慢性閉塞性肺疾患剤（例えば、 β 刺激薬：フェノテロール、サルブタモール、テルブタリン、フォルモテロール、サルメテロール、粘液溶解薬：アンブロキシソール、エルドステイン、カルボシステイン、去痰薬：フドステイン、抗酸化薬：N-アセチルシステインなど）、抗喘息剤（例えば、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、テオフィリン、アミノフィリン、プロカテロール、ケトチフェン、アゼラスチン、セラトロダストなど）、抗アレルギー剤（例えば、フェキソフェナジン、エピナスチン、エバスチンなど）、抗コリン剤（例えば、臭化チオトロピウム、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウムなど）、抗炎症剤（例えば、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、インドメタシン、ロキソプロフェンナトリウムなど）、抗菌剤（例えば、セフィキシム、セフジニル、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、レボフロキサシンなど）、抗真菌剤（例えば、フルコナゾール、イトラコナゾールなど）、抗糖尿病用剤（例えば、ピオグリタゾン、ナテグリニド、ボグリボース、アカルボースなど）などが挙げられる。

- 本発明の化合物と併用薬物との併用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

- 本発明の化合物と併用薬物の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1)本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2)本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3)本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤

化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物
5 → 併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。以下、これらの投与形態をまとめて、本発明の併用剤と略記する。

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、
10 カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膈内および腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位などへの投与あるいは直接病巣に投与することができる。

15 本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、前記した本発明の医薬組成物に使用されるものと同様のものを使用することができる。

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

20 例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 0.01 ないし 100 重量%、好ましくは約 0.1 ないし約 50 重量%、さらに好ましくは約 0.5 ないし約 20 重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 0.01 ないし 100 重量%、好ましくは約 0.1 ないし約 50
25 重量%、さらに好ましくは約 0.5 ないし約 20 重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 1 ないし約 99.99 重量%、好ましくは約 10 ないし約 90 重量%程度である。

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様

の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80
5 （アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート 80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH 調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、
10 無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）又は滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000 など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸
20 溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピ

ルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが挙げられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

- 5 例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプソル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、あるいは
- 10 植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニル重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

- 15 徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

- 20 併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

以下に、〔1〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、パッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

- 25 〔1〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

- 5 注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は約 0.5～約 50w/v%、好ましくは約 3～約 20w/v%程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は約 0.5～約 50w/v%、好ましくは約 3～約 20w/v%が好ましい。

- また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート 80、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン等）、pH 調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレン
- 10 グリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤の pH は、pH 調節剤の添加により 2～12 好ましくは 2.5～8.0 に調整することができる。

- 20 注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

- 注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。
- 25

注射用水溶液は、例えば 100℃～121℃の条件で 5 分～30 分高圧加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

〔２〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、１日１回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

- 5 被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、
10 ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギット RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-P0, RS-P0（アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギット NE-30D（メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラプリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。
20

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH 依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

- このような酸性の解離基を有し pH 依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（carbomer）934P, 940, 941, 974P, 980, 1342 等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium polycarbophil）（前記はいずれも B F グツドリッチ社製）、ハイビスワコー103, 104, 105, 304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。
25

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約 30 ないし約 90% (w/w)、好ましくは約 35 ないし約 80% (w/w)、さらに好ましくは約 40 ないし 75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約 3 ないし約 30% (w/w)、好ましくは約 3 ないし約 15% (w/w) である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約 50% (w/w) 以下、好ましくは約 5～約 40% (w/w)、さらに好ましくは約 5～約 35% (w/w) である。ここで上記% (w/w) は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

I. 薬剤を含む核の調製

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約 150 ないし約 2,000 μm 、さらに好ましくは約 500 ないし約 1,400 μm である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約 0.5 ないし約 95% (w/w)、好ましくは約 5 ないし約 80% (w/w)、さらに好ましくは約 30 ないし約 70% (w/w) である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、トウモロコシデンプン

などが挙げられる。中でも、結晶セルロース、トウモロコシデンプンが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニック F68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが挙げられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスボドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが挙げられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが挙げられる。安定化剤としては、例えば、酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が挙げられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量づつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約 $100\mu\text{m}$ ないし約 $1,500\mu\text{m}$ であるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が挙げられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約 1 ないし約 15% (w/w)、好ましくは約 1 ないし約 10% (w/w)、さらに好ましくは約 2 ないし約 8% (w/w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護

剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

II. 核の被膜剤による被覆

- 前記 I で得られた核を、前記水不溶性物質及び pH 依存性の膨潤性ポリマー、
5 および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

- 被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜
10 中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約 1 ないし約 90% (w/w)、好ましくは約 5 ないし約 50% (w/w)、さらに好ましくは約 5 ないし 35% (w/w) である。

- 被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いる
15 ことができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1 ないし 100% の範囲で変化させることができ、好ましくは 1 ないし約 30% である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、1-ブタノール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタンなどが挙げられる。このうち低級アルコールが好ましく、エ
20 タノール、2-プロパノールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

- 25 噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪

酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

- 速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

- 速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、トウモロコシデンプン、結晶セルロース（旭化成（株）製、アピセル PH101 など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはトウモロコシデンプンおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせ
- 10 せて使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約 4.5～約 99.4w/w%、好ましくは約 20～約 98.5w/w%、さらに好ましくは約 30～約 97w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約 0.5～約 95%、好ましくは約 1～約 60%の範囲から適宜選択することができる。

- 速放性製剤が経口固形製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF 社製、コリドン CL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスプロタブ）、部分 α 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる
- 20
- 25

薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30w/w%、好ましくは約0.5～約15w/w%である。

速放性製剤が経口固形製剤である場合、経口固形製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固形製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。

- 5 このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本ア
10 エロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、矯味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、
15 防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

- 速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、
20 一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、パーティクルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、
25 流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプ

セル等)に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

〔3〕舌下錠、パッカカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、パッカカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、パッカカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために β -シクロデキストリン又は β -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水ケイ酸、ケイ酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸エステルなどが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチ

レングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルピトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

- 5 舌下錠、パッカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、
- 10 パッカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿润させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

- 粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、
- 15 ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着
- 20 を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカーボフィル、カーボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000 ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。
- 25 好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発明の化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ (psyllium) 種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロシキプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形成の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エペラルド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング

剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約 0.1～約 50 重量%、好ましくは約 0.1～約 30 重量%の本発明の化合物または併用薬物を含み、約 1 分～約 60 分の間、好ましくは約 1 分～約 15 分の間、より好ましくは約 2 分～約 5 分の間に（水に）本発明の化合物または併用薬物 90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バッカルなど）や、口腔内に入れられて約 1 ないし約 60 秒以内に、好ましくは約 1 ないし約 30 秒以内に、さらに好ましくは約 1 ないし約 10 秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約 10～約 99 重量%、好ましくは約 30～約 90 重量%である。β-シクロデキストリン又はβ-シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は 0～約 30 重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約 0.01～約 10 重量%、好ましくは約 1～約 5 重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約 0.1～約 90 重量%、好ましくは、約 10～約 70 重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約 0.1～約 50 重量%、好ましくは約 10～約 30 重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約 0.1～約 30 重量%、好ましくは約 10～約 25 重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約 0.1～約 10 重量%、好ましくは約 1～約 5 重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、患者（成人、体重約 60 kg）一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それぞれ 1 日約 0.01～約 1000mg/kg、好ましくは約 0.01～約 100mg/kg、より好ましくは約 0.1～約 100mg/kg、とりわけ約 0.1～約 50mg/kg を、なかでも約 1.5～約 30mg/kg を 1 日 1 回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可

能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001~2000mg、好ましくは約0.01~500mg、
5 さらに好ましくは、約0.1~100mg程度であり、これを通常1日1~4回に分けて投与する。

本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分~3日以内、好ましくは10分~1日以内、より好ましくは15分~1時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分~1日以内、好ましくは10分~6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。
10
15

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び試験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。％は、
20 収率はmol/mol％を、その他は重量％を示す。また塩基性シリカゲルは、富士シリシア化学株式会社製 NH-DM1020 を用いた。プロトン NMR スペクトルで、OH や NH プロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

以下の製剤例で用いられるトウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、三二酸化鉄、酸化チタンとしては、第十四改正日本薬局方適合品を用いた。
25

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

q : クアルテット (quartet)

m : マルチプレット (multiplet)

br : ブロード (broad)

5 J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl_3 : 重クロロホルム

$\text{DMSO}-d_6$: 重ジメチルスルホキシド

CD_3OD : 重メタノール

10 ^1H NMR : プロトン核磁気共鳴

参考例 1

2-アミノ-4-(アミノカルボニル)安息香酸 メチルエステル

2-アミノテレフタル酸 1-メチル (8.0 g, 41.0 mmol) の N,N-ジメチルホルム
アミド (40 mL) 溶液に、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・アンモニウム塩
15 (6.86 g, 45.1 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ
イミド塩酸塩 (8.64 g, 45.1 mmol) を氷冷下に加え、同温下 1.5 時間、室温で 30
分間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、析出した結晶を濾取、水およびジエチ
ルエーテルで洗浄した。濾液を炭酸水素ナトリウムを用いて中和し、テトラヒド
ロフラン-酢酸エチル混合液で 4 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム
20 上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を水-酢酸エチルから結晶化させて表題化
合物 (7.32 g、収率 92%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.80 (3H, s), 6.74 (2H, s), 6.94 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$
Hz), 7.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.37 (1H, br s), 7.72 (1H, d, $J = 8.4$ Hz),
7.91 (1H, br s)。

25 参考例 2

4-シアノ-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル

2-アミノ-4-(アミノカルボニル)安息香酸 メチルエステル (4.02 g, 20.7
mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に、トリエチルアミン (6.43 mL, 45.5
mmol) およびトリフルオロ酢酸無水物 (6.34 mL, 45.5 mmol) を氷冷下に加え、同

温下 30 分間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1）に供し、表題化合物（5.65 g、定量的）を得た。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.03 (3H, s), 7.53 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.04 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 12.30 (1H, br s)。

参考例 3

2-アミノ-4-シアノ安息香酸 メチルエステル

- 10 4-シアノ-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (108 g, 397 mmol) のメタノール (850 mL) 懸濁液に、炭酸カリウム (60.3 g, 436 mmol) を加え、50 °C で 2 時間攪拌した。冷後、メタノールを減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 0.5 M 塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化して表題化合物 (53.9 g、収率
- 15 76%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.90 (3H, s), 5.93 (2H, br s), 6.87 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)。

参考例 4

4-シアノ-2-(エチルアミノ)安息香酸 メチルエステル

- 20 2-アミノ-4-シアノ安息香酸 メチルエステル (3.04 g, 17.3 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液に、アセトアルデヒド (90%) (10 mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7.71 g, 36.4 mmol) を氷冷下加え、同温下 1 時間、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた結晶をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄し、表題化合物 (800 mg、収率 23%) を得た。母液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 50:1 の後 30:1）に供し、得られた結晶をヘキサンで洗浄して表題化合物 (920 mg、収率
- 25 26%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.16–3.29 (2H, m), 3.88 (3H, s), 6.77–6.82 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.77 (1H, br s), 7.95 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)。

参考例 5

[(4-シアノフェニル)メトキシ]酢酸 メチルエステル

- 5 4-シアノベンゼンメタノール (5.02 g, 37.7 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (66% 油分散物) (1.51 g, 41.5 mmol) を加え、60 °C で 1.5 時間攪拌した。氷冷下、プロモ酢酸メチル (3.93 mL, 41.5 mmol) を加え、60 °C で 30 分間攪拌した。冷後、プロモ酢酸メチル (1.07 mL, 11.3 mmol) を追加し、60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、表題化合物 (4.42 g、収率 57%) を得た。
- 10

- ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.78 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.69 (2H, s), 7.49 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。
- 15

参考例 6

4-ヨード-3-メトキシベンゾニトリル

- 3-ヒドロキシ-4-ヨードベンゾニトリル (946 mg, 3.86 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液にヨードメタン (0.26 mL, 4.25 mmol)、水素化ナトリウム (66% 油分散物) (155 mg, 4.25 mmol) を氷冷下で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮し、表題化合物 (790 mg、収率 79%) を得た。
- 20

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.93 (3H, s), 6.97–7.02 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)。

25 参考例 7

トリフルオロメタンスルホン酸 4-シアノ-2-メトキシフェニルエステル

4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾニトリル (10.9 g, 73.1 mmol) の 酢酸エチル (75 mL) 溶液にピリジン (13.0 mL, 161 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (22.7 g, 80.4 mmol) を氷冷下で加え、同温下で 1 時間攪拌した。反応

混合物に氷水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を1 M 塩酸、1 M 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (15.7 g、収率 76%) を得た。

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.98 (3H, s), 7.30–7.35 (3H, m)。

参考例 8

(E)-3-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-2-プロペン酸 メチルエステル

4-ヨード-3-メトキシベンゾニトリル (790 mg, 3.05 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液に、アクリル酸メチル (0.57 mL, 6.30 mmol)、ジシクロ
10 ヘキシルメチルアミン (1.67 mL, 6.33 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン (118 mg, 0.338 mmol)、酢酸パラジウム(II) (22 mg, 0.0980 mmol) を加え、90 °C で 13 時間攪拌した。冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた結晶をヘキサンで洗浄し、表
15 題化合物 (550 mg、収率 83%) を得た。

別途合成法

トリフルオロメタンスルホン酸 4-シアノ-2-メトキシフェニルエステル (5.03 g, 17.9 mmol)、酢酸パラジウム(II) (40 mg, 0.179 mmol) および炭酸ナトリウム (2.28 g, 21.5 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (30 mL) 懸濁液に垂リン
20 酸トリエチル (0.31 mL, 1.79 mmol) およびアクリル酸メチル (3.22 mL, 35.8 mmol) を加え、窒素雰囲気下、100 °C で 20 時間攪拌した。冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 (610 mg、収率 16%) を得た。母液を
25 減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 3:1) に供し、表題化合物 (560 mg、収率 14%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 16.1$ Hz)。

参考例 9

4-ヨード-3-(フェニルメトキシ)ベンゾニトリル

参考例 6 と同様の方法によりペンシルプロミドを用いて表題化合物を得た。収率 77%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.19 (2H, s), 6.98–7.04 (2H, m), 7.35–7.46 (5H, m), 7.90 (1H, d, $J = 7.8$ Hz)。

参考例 10

(E)-3-[4-シアノ-2-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-プロペン酸 メチルエステル

- 10 参考例 8 と同様の方法により 4-ヨード-3-(フェニルメトキシ)ベンゾニトリルから表題化合物を得た。収率 74%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.81 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.60 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 16.3$ Hz)。

- 15 参考例 11

5-シアノ-2-[(E)-3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル]安息香酸 メチルエステル

参考例 8 と同様の方法により 5-シアノ-2-ヨード安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 73%。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.84 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.36 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 16.0$ Hz)。

参考例 12

4-シアノ- α, α -ジメチルベンゼン酢酸 メチルエステル

- 25 4-シアノベンゼン酢酸 メチルエステル (2.646 g, 15.1 mmol) およびヨードメタン (2.4 mL) の N, N -ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に氷冷下 60% 油性水素化ナトリウム (1.55 g, 38.8 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を徐々に氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 3:1) に供し表題化合物

(2.996 g、収率 98%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.59 (6H, s), 3.67 (3H, s), 7.42–7.47 (2H, m), 7.61–7.65 (2H, m)。

参考例 1 3

5 4-シアノ-2-ニトロベンゼン酢酸 メチルエステル

4-シアノ-2-ニトロベンゼン酢酸 (4.236 g、20.5 mmol) のメタノール (80 mL) 溶液に氷冷下チオニルクロリド (1.5 mL) を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物 (4.40 g、収率 97%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.74 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.53 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 8.42 (1H, d)。

参考例 1 4

2-アミノ-4-シアノベンゼン酢酸 メチルエステル

15 4-シアノ-2-ニトロベンゼン酢酸 メチルエステル (2.793 g、12.7 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液に硫酸マグネシウム (770 mg) および 10% パラジウム/炭素 (50% 含水晶) (268 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 6 時間接触還元した。触媒および硫酸マグネシウムをろ別した後、減圧濃縮し表題化合物 (2.293 g、収率 95%) を得た。

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.60 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.28 (2H, br s), 6.94–7.04 (2H, m), 7.16 (1H, d)。

参考例 1 5

4-シアノ-2-(トリフルオロアセチルアミノ)ベンゼン酢酸 メチルエステル

25 4-シアノ-2-ニトロベンゼン酢酸 メチルエステル (2.241 g、10.2 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液に硫酸マグネシウム (636 mg) および 10% パラジウム/炭素 (50% 含水晶) (110 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 5 時間接触還元した。触媒および硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮した。残渣およびトリエチルアミン (1.7 mL) のトルエン (10 mL) 溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物 (1.6 mL) のトルエン (5 mL) 溶液を滴下し、反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物 (2.288 g、収率 79%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.75 (2H, s), 3.80 (3H, s), 7.38 (1H, d), 7.51 (1H, dd), 8.28 (1H, d), 10.32 (1H, br s)。

5 参考例 16

4-シアノ-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゼン酢酸 メチルエステル

2-アミノ-4-シアノベンゼン酢酸 メチルエステル (1.155 g、6.07 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (2.234 g、18.2 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液にピコリン酸クロリド塩酸塩 (1.628 g、9.15 mmol) を室温
10 で加え 2 時間攪拌した。ピコリン酸クロリド塩酸塩 (0.527 g、2.96 mmol) をさらに反応混合物に加え、室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物に水を加え、10% 炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (1.034 g、収率 58%) を得た。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.78 (3H, s), 3.79 (2H, s), 7.36-7.56 (3H, m), 7.94 (1H, dt), 8.27-8.34 (1H, m), 8.64-8.69 (1H, m), 10.70 (1H, br s)。

参考例 17

4-シアノ- α , α -ジメチル-2-ニトロベンゼン酢酸 メチルエステル

4-シアノ-2-ニトロベンゼン酢酸 メチルエステル (1.69 g、7.68 mmol) および
20 ヨードメタン (1.9 mL) の N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に氷冷下 60% 油性水素化ナトリウム (937 mg、23.4 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液を徐々に氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 3:1) に供し、表題化合物
25 物 (1.864 g、収率 98%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.70 (6H, s), 3.66 (3H, s), 7.76 (1H, d), 7.89 (1H, dd), 8.21 (1H, d)。

参考例 18

6-シアノ-1,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-2H-インドール-2-オン

4-シアノ- α , α -ジメチル-2-ニトロベンゼン酢酸 メチルエステル (1.237 g, 4.98 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に 10% パラジウム/炭素 (50% 含水品) (252 mg) を加え水素雰囲気下、室温で 14 時間接触還元した。触媒をろ別し、減圧濃縮し表題化合物 (915 mg、収率 99%) を得た。

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (6H, s), 7.24-7.32 (2H, m), 7.41 (1H, dd)。

参考例 19

(E)-3-(4-シアノ-2-ニトロフェニル)-2-プロペン酸 メチルエステル

ジエチルホスホノ酢酸メチル (4.2 mL) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 60% 油性水素化ナトリウム (633 mg, 15.8 mmol) を 0 °C で加え、室温で 30 分間 10 間攪拌した。反応混合液に 4-ホルミル-3-ニトロベンゾニトリル (2685 mg, 15.2 mmol) を室温で加え、さらに室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物に 20% アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、表題化合物 (2695 mg、収率 76%) を得た。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.86 (3H, s), 6.45 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.89-7.96 (1H, m), 8.10 (1H, d), 8.35 (1H, d)。

参考例 20

(E)-3-(4-シアノ-2-ニトロフェニル)-2-プロペン酸 エチルエステル

参考例 19 と同様の方法によりジエチルホスホノ酢酸エチルを用いて表題化合物 20 を得た。収率 40%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.31 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 8.35 (1H, s)。

参考例 21

25 (E)-3-(2-アミノ-4-シアノフェニル)-2-プロペン酸 メチルエステル

(E)-3-(4-シアノ-2-ニトロフェニル)-2-プロペン酸 メチルエステル (2.695 g, 11.6 mmol) および塩化スズ(II) (11.01 g, 58.1 mmol) のエタノール (50 mL) および酢酸エチル (50 mL) 混合溶液を 70 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、不溶物をろ別した。有機層

を分離後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物 (1.771 g、収率 76%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.82 (3H, s), 4.14 (2H, br s), 6.42 (1H, d), 6.94–7.05 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.74 (1H, d)。

5 参考例 2 2

(E)-3-(2-アミノ-4-シアノフェニル)-2-プロペン酸 エチルエステル

参考例 2 1 と同様の方法により (E)-3-(4-シアノ-2-ニトロフェニル)-2-プロペン酸 エチルエステルから表題化合物を得た。収率 79%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.18 (2H, br s), 4.28 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 16.1$ Hz)。

参考例 2 3

(4-シアノ-2-ニトロフェノキシ)酢酸 メチルエステル

4-シアノ-2-ニトロフェノール (8.21 g、50.0 mmol) およびプロモ酢酸メチル (5.2 mL、55 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に炭酸カリウム (8.30 g、60.1 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水、0.5 M 塩酸、および水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル混合液で洗浄して表題化合物 (6.41 g、収率 54%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.83 (3H, s), 4.89 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.1$ Hz)。

参考例 2 4

(2-アミノ-4-シアノフェノキシ)酢酸 メチルエステル

(4-シアノ-2-ニトロフェノキシ)酢酸 メチルエステル (1.00 g、3.80 mmol) の テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 10% パラジウム/炭素 (50% 含水晶) (0.10 g) を加え、水素雰囲気下 0 °C で 2 時間、室温で 1 時間攪拌した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (731 mg、収率 93%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.82 (3H, s), 4.14 (2H, br s), 4.71 (2H, s), 6.69 (1H, d,

$J = 8.3$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz)。

参考例 2 5

(E)-3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-2-プロペン酸 メチルエステル

4-ブロモ-3-メチルベンゾニトリル(1.96 g、10.0 mmol)、アクリル酸メチル (1.1 mL、12 mmol)、酢酸パラジウム(II) (90 mg、0.40 mmol) およびトリス(2-メチルフェニル)ホスフィン (488 mg、1.60 mmol) のトリエチルアミン (10 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 100 °C で 14 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、ハイフロスーパーセル (商品名) を通してろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 100:1、10:1 の後 5:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (423 mg、収率 21%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.47 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.43 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.48-7.53 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 15.9$ Hz)。

参考例 2 6

(E)-3-(4-シアノフェニル)-2-ブテン酸 エチルエステル および (Z)-3-(4-シアノフェニル)-2-ブテン酸 エチルエステル

ジエチルホスホノ酢酸エチル (2.71 g、12.1 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (66% 油分散物) (0.44 g、12 mmol) を加え、同温で 10 分間撹拌した。得られた混合物に 4-アセチルベンゾニトリルを少しずつ加え、室温で 24 時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 15:1 の後 5:1) に供し、(E)-体 (748 mg、収率 34%、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化) および (Z)-体 (341 mg、収率 16%、油状物) を得た。

(E)-体: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.33 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.57 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.23 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.15 (1H, q, $J = 1.5$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)。

(Z)-体: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.11 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.17 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 4.01 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.97 (1H, q, $J = 1.7$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),

7.65 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

参考例 27

酢酸 [4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メチルエステル

- 5 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (1.26 g, 4.78 mmol) および 4-シアノベンゼンメタノール (530 mg, 3.98 mmol) のトルエン (3.5 mL) および酢酸 (2 mL) 溶液に濃硫酸 (0.53 mL, 9.95 mmol) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。同温下、エタノール (35.9 mL) を滴下して 30 分間攪拌した後放冷し、反応混合物を氷水に注ぎ、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (614 mg、収率 37%) を得た。

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.11 (3H, s), 2.20 (2H, s), 2.66 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.15 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.34-7.42 (4H, m)。

参考例 28

- 20 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンメタノール

- 酢酸 [4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メチルエステル (881 mg, 2.09 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。メタノールを減圧留去した後、残渣に水およびジイソプロピルエーテルを加え、5 M 塩酸を用いて中和、析出した結晶を濾取、水およびジイソ
25 プロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (666 mg、収率 84%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.21 (2H, s), 2.66 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.72 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

参考例 29

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノール

4-シアノフェノール (3.00 g, 25.2 mmol)、7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ペンゾフランメタノール (8.66 g, 32.8 mmol) の酢酸 (30 mL) - トルエン (40 mL) 溶液に濃硫酸 (3.49 mL, 65.5 mmol) を加え、混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷した後に水を加え、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を再び氷冷した後に濃アンモニア水で塩基性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 19:1) で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、表題化合物 (1.47 g, 収率 16%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.24 (2H, s), 2.69 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.45 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.59 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.01 (1H, br s)。

参考例 30

3-[6-(エチルチオ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸

3-[6-(エチルチオ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 1-メチルエチルエステル (2.28 g, 5.05 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を 5 M 塩酸を用いて pH 4.5 とし、メタノールを加えて溶媒を減圧留去した。残渣を水に溶解させ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (1.50 g, 収率 73%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (6H, s), 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.52 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.92 (2H, s), 3.04 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.46 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.13 (1H, s)。

参考例 3 1

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[6-(エチルチオ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド
3-[6-(エチルチオ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]

- 5 イソキノリン-1-イル]安息香酸 (1.76 g, 4.30 mmol)、 α , α -ジメチルグリシンアミド塩酸塩 (655 mg, 4.73 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (724 mg, 4.73 mmol) およびトリエチルアミン (1.50 mL, 10.8 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に、氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.07 g, 5.59 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を塩化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (2.01 g、収率 95%) を得た。

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.34 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.71 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.00 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.51 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 6.93 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.42-7.52 (2H, m), 7.85-7.89 (2H, m)。

参考例 3 2

- 20 N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[6-(エチルスルフィニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド

- N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[6-(エチルチオ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド (826 mg, 1.67 mmol) のメタノール (7 mL) 懸濁液に過ヨウ素酸ナトリウム (895 mg, 4.18 mmol) の水 (5 mL) 溶液を氷冷下で加え、室温で 40 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に塩化ナトリウム水溶液を加え、テトラヒドロフランで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:3 の後酢酸エチル) に供し、表題化合物 (85 mg)、原料および表題化合物の混合物

(528 mg) を得た。混合物をメタノール (6 mL) に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム (450 mg, 2.10 mmol) の水 (2.5 mL) 溶液を加え、室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフランで 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:3 の後酢酸エチル) に供し、先に得られたものと合わせて酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (292 mg、収率 34%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.31 (15H, m), 1.73 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.77 (2H, s), 2.83-3.18 (2H, m), 5.48 (1H, br s), 6.37 (1H, br s), 7.05 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.48-7.56 (2H, m), 7.83-7.88 (2H, m)。

参考例 3 3

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[6-(エチルスルホニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[6-(エチルスルフィニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド (588 mg, 1.19 mmol) のメタノール (6 mL) 懸濁液に過ヨウ素酸ナトリウム (1.27 g, 5.96 mmol) の水 (5 mL) 溶液を氷冷下で加え、60 °C で 18 時間攪拌した。冷後、溶媒を減圧留去し、残渣に塩化ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム、酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取して表題化合物 (265 mg、収率 50%) を得た。濾液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合液で 2 回抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:3 の後酢酸エチル) に供し、酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (185 mg、収率 30%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃+DMSO-d₆, 5 滴) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.30 (6H, s), 1.72 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.75 (2H, s), 3.34 (2H, q, J = 7.5 Hz), 6.11 (1H, br s), 6.89 (1H, br s), 7.49-7.52 (3H, m), 7.75 (1H, s), 7.90-7.94 (2H, m)。

参考例 3 4

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 エチルエステル

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (16.0 g, 63.9 mmol) および 3-シアノ安息香酸 (7.84 g, 53.3 mmol) のトルエン (60 mL) および酢酸 (35 mL) 溶液に濃硫酸 (7.10 mL, 133 mmol) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。同温下、エタノール (35.9 mL) を滴下して 30 分間攪拌した後放冷し、反応混合物を氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃アンモニア水で中和、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1) に供し、得られた結晶をペンタンで洗浄して表題化合物 (2.11 g, 収率 10%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.49 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.17 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.63 (1H, s), 7.43-7.64 (2H, m), 8.06-8.11 (2H, m)。

参考例 3 5

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸臭化水素塩

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 (840 mg, 2.21 mmol) の 48% 臭化水素酸 (6 mL) 溶液を 110 °C で 36 時間攪拌した。氷冷後、析出した結晶を濾取、水およびジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物 (676 mg, 収率 69%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.22 (6H, s), 1.43 (6H, s), 2.07 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 2.18 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.09 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.73-7.87 (2H, m), 8.14-8.28 (2H, m), 11.29 (1H, br s), 12.32 (1H, br s)。

参考例 3 6

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ- $\alpha, \alpha, 3, 3, 8, 8$ -ヘキサメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-5-アセトニトリル

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ

[2,3-h]イソキノリン-5-アセトニトリル (215 mg, 0.574 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液にヨードメタン (0.079 mL, 1.26 mmol)、水素化ナトリウム (66% 油分散物) (46 mg, 1.26 mmol) を氷冷下に加え、同温下 30 分間、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。

- 5 合わせた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1) に供し、ヘキサンから再結晶して表題化合物 (77 mg、収率 33%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃+DMSO-d₆ 5 滴) δ 1.20 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.94 (6H, s), 2.15
10 (2H, s), 2.88 (2H, s), 3.95 (3H, s), 7.39-7.45 (5H, m)。

参考例 37

3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(プロピルチオ)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 1-メチルエチルエステル

- 1.57 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (42.3 mL, 66.4 mmol) に N,N,N',N'-
15 テトラメチルエチレンジアミン (10.0 mL, 66.4 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (4.68 g, 16.6 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液およびニ
20 硫化 n-プロピル (20 g, 133 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を -78 °C で順に滴下し、室温まで自然昇温させながら 15 時間攪拌した。反応混合物を飽
和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層
を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃
縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンの後ヘキサン/
酢酸エチル 50:1) に供し、2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)-
25 チル-1-プロペニル)ベンゾフランおよび 2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メ
チル-1-プロペニル)ベンゾフランの約 15:2 混合物 (4.11 g) を得た。

得られた混合物 (3.10 g) および 3-シアノ安息香酸 1-メチルエチルエステル (1.83 g, 9.65 mmol) の酢酸 (6 mL) およびトルエン (13 mL) 懸濁液に氷冷下、濃硫酸 (1.29 mL, 24.1 mmol) を滴下し、60 °C で 1.5 時間攪拌した。さらに濃硫酸 (0.51 mL, 9.65 mmol) および 2-プロパノール (11.7 mL) を滴下し、5 時

間加熱還流した。反応混合物に氷水を注ぎ、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解させ、2-ヨードプロパン (0.48 mL, 4.83 mmol) および炭酸カリウム (668 mg, 4.83 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、表題化合物 (1.00 g、収率 22%) を得た。

10 油状物。

参考例 3 8

3-[3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-6-(プロピルチオ)フロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸

15 参考例 3 0 と同様の方法により 3-[3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-6-(プロピルチオ)フロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 1-メチルエチルエステルから表題化合物を得た。収率 17%。

融点 206-208 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.11 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.25 (6H, s), 1.51 (3H, s), 1.74-1.86 (2H, m), 1.91 (3H, s), 2.10 (2H, s), 2.92 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.04 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.41 (1H, d, J = 13.0 Hz), 6.97 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 7.8, 7.5 Hz), 7.68 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

参考例 3 9

25 N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-6-(プロピルチオ)フロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル]ペンズアミド

参考例 3 1 と同様の方法により 3-[3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-6-(プロピルチオ)フロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸から表題化合物を得た。収率 57%。

融点 195-197 °C (ジイソプロピルエーテル)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.62-1.78 (2H, m), 1.71 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.68 (2H, s), 2.95 (2H, t, J = 7.3 Hz), 5.49 (1H, br s), 6.43 (1H, br s), 6.92 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.43-7.52 (2H, m), 7.85-7.89 (2H, m)。

参考例 40

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(プロピルスルフィニル)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド

10 参考例 32 と同様の方法により N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(プロピルチオ)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミドから表題化合物を得た。収率 87%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.07 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.23-1.35 (12H, m), 1.60-2.05 (2H, m), 1.72 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.75-3.05 (2H, m), 2.80 (2H, s), 5.51 (1H, br s), 6.39 (1H, br s), 7.12 (1H, br s), 7.44-7.55 (2H, m), 7.85-7.92 (2H, m)。

参考例 41

α-フルオロ-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-5-アセトニトリル

20 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-5-アセトニトリル (301 mg, 0.804 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に 1.54 M tert-ブチルリチウム/ペンタン溶液 (1.15 mL, 1.77 mmol) を -78 °C で滴下し、同温下、1 時間攪拌した。N-フルオロベンゼンスルホンイミド (634 mg, 2.01 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を -78 °C で滴下し、室温まで自然昇温させながら 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 30:1 の後 10:1) に供し、ペンタンから結晶化させて表題化合物 (198 mg、収率 63%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.13 (1H, d, J = 14.0 Hz), 2.22 (1H, d, J = 14.0 Hz), 2.82 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 15.6, 3.6 Hz), 4.04 (3H, s), 6.66 (1H, d, J = 45.2 Hz), 7.39 (5H, s)。

参考例 4 2

- 5 α, α-ジフルオロ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン-5-アセトニトリル

α-フルオロ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2, 3-h]イソキノリン-5-アセトニトリル (89 mg, 0.227 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に 1.54 M tert-ブチルリチウム/ペンタン溶液 (0.16 mL, 0.249 mmol) を -78 °C で滴下し、同温下、1 時間攪拌した。N-フルオロベンゼンスルホンイミド (93 mg, 0.295 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を -78 °C で滴下し、室温まで自然昇温させながら 15 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (14 mg、収率 15%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.19 (2H, t, J = 1.8 Hz), 2.85 (2H, t, J = 2.8 Hz), 4.08 (3H, s), 7.40 (5H, s)。

20 参考例 4 3

3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 エチルエステル塩酸塩

3-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 エチルエステル (117 mg, 0.278 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (2 mL) 溶液にトリクロロアセチルクロリド (0.037 mL, 0.333 mmol) および塩化アルミニウム (44 mg, 0.333 mmol) を氷冷下に加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、5 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（酢酸エチル）に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化して表題化合物（43 mg、収率 36%）を得た。

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.22 (6H, s), 1.33 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.43 (6H, s), 2.05–2.20 (2H, m), 3.07 (2H, s), 4.37 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.78 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 11.43 (1H, br s)。

参考例 4 4

- 10 3-[3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-6-(メチルチオ)フロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 1-メチルエチルエステル塩酸塩

参考例 3 7 と同様の方法により 7-プロモ-2, 3-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフランから表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ヘキサンから結晶化して表題化合物を得た。収率 8.9%。

- 15 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.36 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.17 (2H, s), 2.51 (3H, s), 2.70 (2H, s), 5.20–5.33 (1H, m), 7.47 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.61 (1H, dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 8.04 (1H, t, $J = 1.5$ Hz), 8.08 (1H, dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz)。

参考例 4 5

- 20 3-[3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-6-(メチルチオ)フロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸塩酸塩

- 25 参考例 3 0 と同様の方法により 3-[3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチル-6-(メチルチオ)フロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 1-メチルエチルエステルから表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化して表題化合物を得た。収率 95%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.23 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.10–2.25 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.17 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 7.5$ Hz)。

参考例 4 6

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(メチルチオ)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド

- 5 参考例 3 1 と同様の方法により 3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(メチルチオ)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸塩酸塩から表題化合物を得た。収率 71%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.71 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.70 (2H, s), 5.41 (1H, br s), 6.43 (1H, br s), 6.86 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.43-7.49 (2H, m), 7.85-7.89 (2H, m)。

参考例 4 7

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(メチルスルフィニル)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド

- 15 参考例 3 2 と同様の方法により N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(メチルチオ)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミドから表題化合物を得た。収率 59%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20-1.43 (12H, m), 1.69 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.78 (2H, s), 2.83 (3H, s), 5.44 (1H, br s), 6.36 (1H, br s), 7.06 (1H, s), 7.48-7.57 (3H, m), 7.80-7.90 (2H, m)。

参考例 4 8

2-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-5,5-ジメチル-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン

- 25 N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド (546 mg, 1.18 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (3 mL) 溶液にトリクロロアセチルクロリド (0.21 mL, 2.94 mmol) および塩化アルミニウム (392 mg, 2.94 mmol) を氷冷下に加え、室温で 60 時間攪拌した。トリクロロアセチルクロリド (0.20 mL,

2.83 mmol) および塩化アルミニウム (472 mg, 3.54 mmol) を氷冷下に加え、室温で 87 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、5 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和、析出物を濾取した。濾液をテトラヒドロフラン-酢酸エチル混合液で抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルの後酢酸エチル/メタノール 10:1) に供し、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (163 mg、収率 32%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃+ DMSO-d₆ 5 滴) δ 1.24 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.80 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.63 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.45-7.55 (2H, m), 7.80 (1H, br s), 7.91-7.98 (2H, m)。

参考例 4 9

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド (10.1 g, 21.8 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (60 mL) 溶液にトリクロロアセチルクロリド (1.55 mL, 21.8 mmol) および塩化アルミニウム (10.2 g, 76.3 mmol) を氷冷下に加え、室温で 60 時間攪拌した。トリクロロアセチルクロリド (1.55 mL, 21.8 mmol) および塩化アルミニウム (4.36 g, 32.7 mmol) を氷冷下に加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に氷水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、5 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和した。水層を分離し、テトラヒドロフラン-酢酸エチル混合液で抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 10:1) に供し、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (8.17 g、収率 83%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.69 (6H, s), 2.15 (2H, s), 2.63 (2H, s), 5.97 (1H, br s), 6.59 (1H, s), 6.83 (1H, br s), 7.44-7.52 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.87-7.91 (2H, m)。

参考例 5 0

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[6-(2-フルオロエトキシ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド

5 N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド塩酸塩 (148 mg, 0.305 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に炭酸カリウム (89 mg, 0.641 mmol) および 1-ブロモ-2-フルオロエタン (0.025 mL, 0.335 mmol) を加え、室温で 1 時間、60 °C で 2 時間攪拌した。冷後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に供し、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (64 mg、収率 42%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.72 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.69 (2H, s), 4.39 (2H, dt, J = 27.8, 4.4 Hz), 4.78 (2H, dt, J = 46.4, 4.4 Hz), 5.30 (1H, br s), 6.43 (1H, br s), 6.67 (1H, s), 6.93 (1H, br s), 7.46-7.50 (2H, m), 7.85-7.90 (2H, m)。

参考例 5 1

20 N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(メチルスルホニル)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド

参考例 3 3 と同様の方法により N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(メチルスルフィニル)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミドから表題化合物を得た。収率 65%。
25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.36 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.23 (2H, s), 2.75 (2H, s), 3.21 (3H, s), 5.43 (1H, br s), 6.30 (1H, br s), 7.05 (1H, s), 7.48-7.53 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.85-7.92 (2H, m)。

参考例 5 2

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[3,4,8,9-テトラヒドロ

-3, 3, 8, 8-テトラメチル-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル]ペンズアミド

N-(2-アミノ-1, 1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ペンズアミド
5 (359 mg, 0.799 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に炭酸カリウム (121 mg, 0.878 mmol) および 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (0.087 mL, 0.878 mmol) を加え、室温で 2 時間、50 °C で 4 時間攪拌した。炭酸カリウム (121 mg, 0.878 mmol) および 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (0.17 mL, 1.76 mmol) を加え、室温で 60 時間、50 °C で 4 時間攪拌、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (0.087 mL, 0.878 mmol) を加え、50 °C で 4 時間攪拌、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (0.17 mL, 1.76 mmol) を加え、50 °C で 18 時間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2 の後酢酸エチル) に供し、ジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルで結晶化して表題化合物 (102 mg, 収率 24%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.72 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.67 (2H, s), 4.54 (2H, q, J = 8.4 Hz), 5.38 (1H, br s), 6.43 (1H, br s), 6.71 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.44-7.49 (2H, m), 7.84-7.88 (2H, m)。

20 参考例 53

1-(3-プロモフェニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-N, 3, 3, 8, 8-ペンタメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-6-アミン二塩酸塩

トリフルオロメタンスルホン酸 [1-(3-プロモフェニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-6-イル]エステル (183 mg, 0.345 mmol) の 40% メチルアミン/メタノール溶液 (3 mL) 溶液に塩化アンモニウム (37 mg, 0.690 mmol) を加え、窒素雰囲気下、封管中 150 °C で 18 時間攪拌した。冷後、溶媒を減圧留去し、残渣に水および酢酸エチルを加えて溶解させた。水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1）に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物（34 mg、収率 20%）を得た。

非晶質。

- 5 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.27 (6H, s), 1.37 (3H, s), 1.42 (3H, s), 2.08 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 2.20 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 2.88 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.98 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.18 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.53 (1H, s), 7.15–7.25 (1H, m), 7.45–7.60 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.85–7.95 (1H, m), 11.44 (1H, s)。

参考例 5 4

- 10 2-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)フェニル]-5,5-ジメチル-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン

参考例 5 0 と同様の方法により 2-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)フェニル]-5,5-ジメチル-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オンとヨードエタンから表題化合物を得た。
15 収率 83%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.47 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.80 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.60–6.62 (2H, m), 7.48–7.50 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.92–7.96 (1H, m)。

- 20 参考例 5 5

5-(プロモメチル)-1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン

- 1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-*h*]イソキノリン (1.47 g, 3.55 mmol)、パラホルムアルデヒド (94%) (170 mg, 5.32 mmol) および臭化ナトリウム (603 mg, 5.86 mmol)
25 の酢酸 (1.02 mL, 17.8 mmol) 懸濁液に濃硫酸 (0.57 mL, 10.7 mmol) を加え、100 °C で 20 時間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1）に供し、表題化合物（673 mg、収率 37%）を得た。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.70 (2H, s), 4.05 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.26–7.35 (2H, m), 7.50–7.56 (2H, m)。

参考例 5 6

1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-5-アセトニトリル

5-(プロモメチル)-1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (670 mg, 1.32 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液にシアン化ナトリウム (65 mg, 1.32 mmol) の水 (2 mL) 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1）に供し、ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (131 mg、収率 49%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.20 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.73 (2H, s), 4.05 (3H, s), 7.25–7.36 (2H, m), 7.50–7.57 (2H, m)。

参考例 5 7

20 1-(3-アミノフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-5-アセトニトリル

1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-5-アセトニトリル (170 mg, 0.375 mmol) のトルエン (1.5 mL) 溶液にベンゾフェノンイミン (0.075 mL, 0.450 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル (17.5 mg, 0.0281 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (50.4 mg, 0.525 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (8.6 mg, 0.00938 mmol) を加え、窒素雰囲気下、80 °C で 15 時間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、

減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解させ、1 M 塩酸 (1 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) に供し、表題化合物 (94 mg、収率 64%) を得た。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.30 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.73 (2H, s), 4.02 (3H, s), 6.67 (3H, m), 7.10–7.18 (1H, m)。

10 参考例 5 8

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-プロポキシフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

参考例 5 0 と同様の方法により 1-ヨードプロパンを用いて表題化合物を得た。

15 収率 62%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.04 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.75–1.91 (2H, m), 2.17 (2H, s), 2.69 (2H, s), 4.07 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.40 (1H, br s), 5.47 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.45–7.50 (2H, m), 7.86–7.89 (2H, m)。

20 参考例 5 9

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-[6-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド塩酸塩

参考例 5 0 と同様の方法により 2-ヨードアセトアミドを用いて表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、得られた結晶を酢酸エチルで洗浄して表題化合物を得た。収率 68%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (6H, s), 1.48 (12H, s), 2.20–2.30 (2H, m), 3.05–3.20 (2H, m), 4.70 (2H, s), 6.91 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.20 (1H,

s), 7.41 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.70-7.74 (2H, m), 8.15-8.30 (2H, m), 8.47 (1H, s)。

参考例 6 0

3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチル
5 フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]-N-メチルベンズアミド

3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル
10 フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]-N-メチルベンズアミド塩酸塩 (529 mg, 1.13 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (3 mL) 溶液に塩化アルミニウム (452 mg, 3.39 mmol) を氷冷下に加え、室温で 4.5 時間攪拌した。塩化アルミニウム (301 mg, 2.26 mmol) をさらに加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、5 M 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、析出物を濾取した。水層を分離し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合液で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。得られた結晶をジイソプロプルエーテルで
15 洗浄して表題化合物 (280 mg、収率 59%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.35 (6H, s), 2.14 (2H, s), 2.76 (2H, s), 2.97 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.72 (2H, s), 6.80-6.85 (1H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.85-7.93 (2H, m)。

参考例 6 1

20 3-[5-(シアノメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]-N-メチルベンズアミド

参考例 5 0 と同様の方法により 3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]-N-メチルベンズアミドとヨードエタンから表題化合物を得た。収率 79%。

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (12H, s), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.10 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.00 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.76 (2H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.40-6.53 (1H, br), 7.44-7.50 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.83-7.89 (1H, m)。

参考例 6 2

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-6-(2-ヒ

ドロキシエトキシ)-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド
5 (438 mg, 0.974 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に炭酸カリウム (148 mg, 1.07 mmol)、ヨウ化カリウム (16 mg, 0.0974 mmol)、2-プロモエタノール (0.076 mL, 1.07 mmol) を加え、60 °C で 5 時間攪拌した。さらに 2-プロモエタノール (0.035 mL, 0.487 mmol) を加え、60 °C で 15 時間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を
10 塩化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 50:1 の後 20:1) に供し、酢酸エチルから結晶化して表題化合物 (209 mg、収率 44%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.71 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.68
15 (2H, s), 3.95 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.21 (2H, t, J = 4.4 Hz), 5.43 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 6.66 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.42-7.49 (2H, m), 7.84-7.90 (2H, m)。

参考例 6 3

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(2-プロピニルオキシ)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド
20

参考例 5 0 と同様の方法により 3-プロモ-1-プロピンを用いて表題化合物を得た。収率 76%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.71 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.59
25 (1H, t, J = 2.2 Hz), 2.70 (2H, s), 4.83 (2H, d, J = 2.2 Hz), 5.81 (1H, br s), 6.78 (1H, br s), 7.41-7.49 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m)。

参考例 6 4

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-

イル]ベンズアミド

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド (451 mg, 1.00 mmol) の 1,4-ジオキサン (4 mL) 懸濁液に塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (11 mg, 0.050 mmol)、水酸化ナトリウム (120 mg, 3.01 mmol) 水 (0.12 mL) 溶液を加え、クロロジフルオロメタンを氷冷下、10 分間バブリング後、室温で 5 時間攪拌した。再度クロロジフルオロメタンをバブリングした後、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 50:1 の後 10:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化して表題化合物 (276 mg、収率 55%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.72 (6H, s), 2.20 (2H, s), 2.69 (2H, s), 5.41 (1H, br s), 6.40 (1H, br s), 6.57 (1H, d, $J = 74.2$ Hz), 6.87 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.47-7.50 (2H, m), 7.85-7.90 (2H, m)。

参考例 6 5

3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 メチルエステル

参考例 6 0 と同様の方法により 3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 40%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (12H, s), 2.16 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.75 (1H, br s), 7.47-7.51 (1H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.15-8.12 (1H, m)。

25 参考例 6 6

3-[5-(シアノメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 メチルエステル

参考例 5 0 と同様の方法により 3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香

酸 メチルエステルとヨードエタンから表題化合物を得た。収率 64%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.11 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.59-7.62 (1H, m), 8.06-8.11 (2H, m)。

5 参考例 6 7

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-[5-(シアノメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド

参考例 30 と同様の方法により 3-[5-(シアノメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テ
10 トラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸
メチルエステルから 3-[5-(シアノメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ
-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸を得た。得ら
れた安息香酸誘導体から参考例 31 と同様の方法により表題化合物を得た。収率
72%。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32-1.50 (15H, m), 1.73 (6H, s), 2.28 (2H, s), 2.92 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.52 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.35 (1H, br s), 6.50 (1H, br s), 7.41 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.55 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.34 (1H, br s), 8.44 (1H, s)。

参考例 6 8

20 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド

参考例 34 と同様の方法により 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ペンゾフランメタノールおよび 4-シアノ-N-メチルベンズアミドから表題化合物を得た。収率 50%。

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.16 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.04 (3H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.29 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.61 (1H, s), 7.45 (2H, dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz), 7.78 (2H, dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz)。

参考例 6 9

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン二塩酸塩

参考例 34 と同様の方法により 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノールおよび 4-アミノベンゾニトリル
5 から表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化して表題化合物を得た。収率 31%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.29 (6H, s), 1.36 (6H, s), 1.36 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.50 (2H, s), 3.04 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),
10 7.02 (1H, s), 7.08 (2H, br s), 7.36 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 11.66 (1H, br s)。

参考例 70

N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソ
15 キノリン-1-イル)ベンゼンアミン二塩酸塩 (323 mg, 0.738 mmol) の テトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (0.34 mL, 2.44 mmol)、アセチルクロリド (0.058 mL, 0.812 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。
20 残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化して表題化合物 (191 mg、収率 64%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.45 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.65 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.58 (1H, s),
25 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

参考例 71

3,4,8,9-テトラヒドロ-N,3,8,8-テトラメチル-6-(メチルアミノ)-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタンアミン

3-(プロモメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フ

エニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩 (0.50 g, 1.08 mmol) および 40% メチルアミン/メタノール溶液 (4 mL) の混合物を窒素雰囲気下の封管中、160 °C で 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 19:1 から酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン 92:5:3)、次いで塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) で精製した後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (0.18 g、収率 46%) を得た。融点 126-128 °C。

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.08 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.28 (3H, s), 2.10 (1H, d, J=15.8 Hz), 2.19 (1H, d, J=15.8 Hz), 2.46 (3H, s), 2.47 (1H, d, J=15.2 Hz), 2.67 (1H, d, J=10.8 Hz), 2.81 (1H, d, J=10.8 Hz), 2.91 (3H, d, J=5.0 Hz), 3.05 (2H, d, J=15.2 Hz), 3.98 (1H, br d, J=5.0 Hz), 6.31 (1H, s), 7.37 (5H, s)。

参考例 7 2

- 15 2-[(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

- 3-(プロモメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩 (0.80 g, 1.72 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液を氷冷し、これに水素化ナトリウム (66% 油分散物) (62.6 mg, 1.72 mmol) およびフタルイミドカリウム (0.414 g, 2.24 mmol) を加えた。混合物を窒素雰囲気下、170 °C で 3 時間攪拌した後、室温に戻した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:2 から酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.53g、収率 62%) を得た。
- 25

融点 187-189 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.04 (1H, d, J=16.4 Hz), 2.11 (1H, d, J=16.4 Hz), 2.79 (1H, d, J=15.8 Hz), 3.00 (1H, d, J=15.8 Hz), 3.84 (1H, d, J=13.6 Hz), 3.95 (1H, d, J=13.6

Hz), 4.13 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.53 (1H, s), 7.36-7.44 (5H, m), 7.63-7.78 (4H, m)。

参考例 7 3

6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イ

5 ソキノリン-3-アセトニトリル

3-(プロモメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン (3.00 g, 7.00 mmol) のジメチルスルホキシド (24 mL) 溶液にシアン化ナトリウム (0.378 g, 7.70 mmol) を加え、窒素雰囲気下、混合物を 80 °C で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出
10 した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4:1 から 7:3) で精製して、表題化合物 (0.51 g, 収率 19%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.48 (3H, t, J=6.9
15 Hz), 2.21 (2H, s), 2.58 (1H, d, J=16.5 Hz), 2.71 (1H, d, J=16.5 Hz), 2.81 (1H, d, J=15.6 Hz), 2.91 (1H, d, J=15.6 Hz), 4.20 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.66 (1H, s), 7.40 (5H, s)。

参考例 7 4

6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イ

20 ソキノリン-3-アセトアミド

氷冷した 6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-アセトニトリル (0.41 g, 1.09 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.64 mL, 1.64 mmol) および 30% 過酸化水素水 (0.186g, 1.64 mmol) を加え、混合物を室温で 24 時間攪拌した。反
25 応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 19:1) で精製して、表題化合物 (0.31 g, 収率 72%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.47 (3H, t, J=7.0

Hz), 2.15 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.31 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.53 (1H, d, J=14.4 Hz), 2.56 (1H, d, J=15.4 Hz), 2.68 (1H, d, J=14.4 Hz), 2.88 (1H, d, J=15.4 Hz), 4.19 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.48-5.50 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.41 (5H, s), 7.90 (1H, br d, J=4.0 Hz)。

5 参考例 7 5

6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタンアミン

- 2-[(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン
10 (2.44 g, 4.93 mmol) のエタノール (20 mL) 懸濁液にヒドラジーン水和物 (0.550 mL, 11.3 mmol) を加え、混合物を 3 時間加熱還流した。室温に戻した反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 97:3) で精製し
15 て、表題化合物 (1.71 g, 収率 95%) を得た。

非晶質。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.06 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.14 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.24 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.47 (1H, d, J=15.6 Hz), 2.79 (1H, d, J=12.8 Hz), 2.88 (1H, d, J=12.8 Hz), 2.91 (1H, d, J=15.6
20 Hz), 4.19 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.62 (1H, s), 7.39 (5H, s)。

参考例 7 6

N-[(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]ペンズアミド

- 氷冷した 6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフ
25 ロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタンアミン (0.20 g, 0.55 mmol) のテトラヒドロフ
ラン (3 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.4 mL, 1.4 mmol) を加え、
さらにベンゾイルクロリド (0.096 mL, 0.82 mmol) を滴下した。混合物を氷冷下
で 30 分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後
に減圧濃縮して、表題化合物 (0.24 g, 収率 93%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.07 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.12 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.24 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.57 (1H, d, J=15.6 Hz), 2.94 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.61-3.70 (1H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.64 (1H, s), 6.97-7.02 (1H, m), 7.41-7.51 (8H, m), 7.75-7.79 (2H, m)。

参考例 7 7

2-クロロ-N-[(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]アセトアミド

10 氷冷した 6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタンアミン (0.540 g, 1.48 mmol) のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.7 mL, 3.7 mmol) を加え、さらにクロロアセチルクロリド (0.177 mL, 2.22 mmol) を滴下した。混合物を氷冷下で 15 分間攪拌した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後に減圧濃縮して、表題化合物 (0.64 g, 収率 98%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.04 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.47 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.15 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.27 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.54 (1H, d, J=12.0 Hz), 2.85 (1H, d, J=12.0 Hz), 3.39-3.46 (1H, m), 3.63-3.70 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.18 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.63 (1H, s), 7.32-7.42 (6H, m)。

参考例 7 8

N-[(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]-1H-イミダゾール-1-アセトアミド

25 2-クロロ-N-[(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]アセトアミド (0.340 g, 0.771 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (33.6 mg, 0.925 mmol) およびイミダゾール (0.157 g, 2.31 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（酢酸エチル/メタノール 19:1）で精製して、表題化合物（0.262 g、収率 72%）を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.13 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.31 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.46 (1H, d, J=15.2 Hz), 2.75 (1H, d, J=15.2 Hz), 3.23-3.33 (1H, m), 3.59-3.70 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.67 (2H, s), 6.50-6.58 (1H, m), 6.61 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.08-7.10 (2H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 7.41-7.44 (2H, m), 7.52 (1H, s)。

参考例 7 9

10 N-[(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]メタンスルホンアミド

氷冷した 6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタンアミン（0.200 g、0.549 mmol）のテトラヒドロフラン（3 mL）溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液（1.4 mL、1.4 mmol）を加え、さらにメタンスルホニルクロリド（0.064 mL、0.82 mmol）を滴下した。混合物を氷冷下で 30 分間攪拌した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後に減圧濃縮し、さらに残渣をヘキサンで洗浄した後に乾燥して、表題化合物（0.17 g、収率 70%）を得た。

非晶質。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.47 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.13 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.28 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.46 (1H, d, J=15.4 Hz), 2.96 (3H, s), 3.05 (1H, d, J=15.4 Hz), 3.18-3.26 (1H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.04-5.10 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.40 (5H, s)。

参考例 8 0

25 N-[(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド

2-クロロ-N-[(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]アセトアミド（0.300 g、0.680 mmol）のテトラヒドロフラン（4 mL）溶液に 40% ジメチルアミン水溶液（1 mL）を加え、

混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後に減圧濃縮して、表題化合物 (0.230 g、収率 75%) を得た。非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.12 (1H, d, J=16.4 Hz), 2.23 (1H, d, J=16.4 Hz), 2.26 (6H, s), 2.53 (1H, d, J=15.8 Hz), 2.84 (1H, d, J=15.8 Hz), 2.97 (2H, s), 3.43-3.62 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.62 (1H, s), 7.38-7.44 (5H, m), 7.67-7.75 (1H, m)。

参考例 8 1

10 N-[(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]アセトアミド

参考例 7 9 と同様の方法により、6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタンアミンと無水酢酸から表題化合物を得た。収率 63%。

15 非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.01 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.00 (3H, s), 2.12 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.24 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.49 (1H, d, J=15.6 Hz), 2.86 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.40-3.51 (1H, m), 3.53-3.63 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.17-6.24 (1H, m), 6.62 (1H, s), 7.41 (5H, s)。

参考例 8 2

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド (2.78 g、6.84 mmol)、N-プロモこはく酸イミド (1.46 g、8.21 mmol) および 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (0.112 g、0.684 mmol) の混合物を、1 時間加熱還流した。室温に戻した反応液を減圧濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（酢酸エチル）で精製した後に酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物（0.400 g、収率 14%）を得た。

融点 186-188 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.30 (6H, s), 1.47 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.14 (2H, s), 2.94 (3H, d, J=4.8 Hz), 4.12 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.38 (1H, br s), 6.90 (1H, s), 6.96 (1H, br s), 7.41-7.46 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.84-7.88 (1H, m)。

参考例 8 3

3-(6-エトキシ-4-フルオロ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
10 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド (0.100 g, 0.237 mmol)
のジクロロメタン (3 mL) 溶液を -78 °C に冷却し、これにジエチルアミノ硫黄
トリフルオリド (41.7 μL, 0.284 mmol) を加え、混合物を攪拌しながら徐々に
15 室温に戻した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し
た。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー（酢酸エチル）で精製した後に酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題
化合物 (79.0 mg、収率 79%) を得た。

融点 172-173 °C。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.12 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.47 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.48 (3H, s), 2.13 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.22 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.97 (3H, d, J=4.6 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.10 (1H, d, J=50.8 Hz), 6.43-6.53 (1H, m), 6.87-6.89 (1H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.85-7.93 (1H, m)。

25 参考例 8 4

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-4-オキソフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド (0.450 g, 1.07 mmol) の

クロロホルム (5 mL) 溶液に二酸化マンガン (1.5 g) を加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した後に酢酸エチルーヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.289 g、収率 64%) を得た。

5 融点 233-235 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.33 (6H, s), 1.49 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.50 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.98 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 4.25 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.47 (1H, br d, $J=4.4$ Hz), 7.42-7.52 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.75-7.79 (1H, m), 7.86-7.92 (1H, m)。

参考例 8 5

10 3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (0.200 g、0.465 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (78.4 mg、0.512 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.116 g、0.605 mmol) を氷冷下で加え、混合物を氷冷下で 30 分間攪拌した。これに 50% ジメチルアミン水溶液 (1 mL) を加え、混合物を氷冷下でさらに 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後に減圧濃縮して、表題化合物 (0.188 g、収率 96%) を得た。

20 油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.23 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.00-3.08 (6H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.60 (1H, s), 7.42-7.49 (4H, m)。

参考例 8 6

25 1-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]ピロリジン

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (0.20 g、0.465 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (78.4 mg、0.512 mmol) およびピロリジン (58.2 μL 、

0.698 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.116 g、0.605 mmol) およびトリエチルアミン (0.195 mL、1.40 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後に減圧濃縮して、表題化合物 (0.175 g、収率 84%) を得た。

油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.82-1.99 (4H, m), 2.22 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.44 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.63 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.60 (1H, s), 7.38-7.60 (4H, m)。

10 参考例 8.7

1-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ペンゾイル]ピペリジン

参考例 8.6 と同様の方法により、3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩とピペリジンから表題化合物を得た。収率 79%。

油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.48-1.71 (6H, m), 2.22 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.39 (2H, br s), 3.68 (2H, br s), 4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.60 (1H, s), 7.38-7.50 (4H, m)。

20 参考例 8.8

3-[[[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]-1-ピペリジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチルエステル

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ペンゼンアミン (3.50 g、9.60 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (1.62 g、10.6 mmol) および 1-[[[1,1-ジメチルエチル]オキシ]カルボニル]-3-ピペリジンカルボン酸 (2.20 g、9.60 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.39 g、12.5 mmol) およびトリエチルアミン (4.02 mL、28.8

mmol) を加え、混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:4 から酢酸エチル) で精製した後に酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (3.04 g、収率 55%) を得た。

5 融点 202-203 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.19 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.31 (6H, s), 1.38-1.72 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.91 (2H, br s), 2.26 (2H, s), 2.45 (1H, br s), 2.65 (2H, s), 3.09 (1H, br s), 3.38 (1H, br s), 3.72 (1H, br s), 3.90-3.98 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.58 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.52 (1H, br s)。

参考例 8 9

N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピペリジンカルボキサミド二塩酸塩

15 3-[[[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]-1-ピペリジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチルエステル (2.48 g、4.31 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (2.5 mL) を加え、混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後に減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルから結
20 晶化し、表題化合物 (2.18 g、収率 92%) を得た。

融点 256-257 °C (分解)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.18 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.24 (6H, s), 1.46 (6H, br s), 1.59-1.80 (3H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.22-2.43 (2H, m), 2.86-3.48 (7H, m), 4.24 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.08 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.88 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 9.18-9.29 (1H, m), 9.33-9.48 (1H, m)。

参考例 9 0

N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]ウレア

- 3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルプロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン二塩酸塩 (0.800 g、1.83 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (0.510 mL、3.66 mmol) を加え、赤色が消えるまで攪拌した。これにシアン酸ナトリウム (0.238 g、3.66 mmol) を加えた後に混合物を氷冷し、トリフルオロ酢酸 (0.705 mL、9.15 mmol) を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した後に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.470 g、収率 63%) を得た。

融点 202-205 °C。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.45 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.27 (2H, s), 2.67 (2H, s), 4.17 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.92 (2H, br s), 6.58 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.75 (1H, br s)。

参考例 9 1

- 2-メチル-N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルプロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]プロパンアミド

- 3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルプロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン二塩酸塩 (1.50 g、3.43 mmol)、2-メチル-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]プロピオン酸 (0.683 g、3.43 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (0.525 g、3.43 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.855 g、4.46 mmol) およびトリエチルアミン (1.67 mL、12.0 mmol) を加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 97:3) で精製し、表題化合物 (1.32 g、収率 71%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.47 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.76

(6H, s), 2.29 (2H, s), 2.66 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.60 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.37 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.45-7.49 (1H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 7.80 (2H, s)。

参考例 9 2

- 5 N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-5-オキソ-2-ピロリジンカルボキサミド

参考例 9 1 と同様の方法により、3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン二塩酸塩と 5-オキソ-2-ピロリジンカルボン酸から表題化合物を得た。収率 78%。

- 10 非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (6H, br s), 1.30 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.00 (2H, br s), 2.21 (2H, s), 2.28-2.55 (4H, m), 4.08-4.23 (3H, m), 6.58 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.15-7.30 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.71 (1H, br s)。

- 15 参考例 9 3

2-アミノ-2-メチル-N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパンアミド

2-メチル-N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]

- 20 プロパンアミド (1.25 g, 2.29 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、混合物を 90 °C で 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後に減圧濃縮し、表題化合物 (0.98 g、収率 95%) を得た。

非晶質。

- 25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.43-1.48 (9H, m), 2.28 (2H, s), 2.65 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.8$ Hz), 6.59 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.33 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.97 (1H, s)。

参考例 9 4

5, 5-ジメチル-3-[3-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2, 4-イミダゾリジンジオン

- 2-アミノ-2-メチル-N-[3-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパンアミド (0.890 g、
5 1.98 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.685 g、4.22 mmol) を加え、混合物を室温で 20 時間攪拌した。
反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液
を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
キシサン/酢酸エチル 1:1 から酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチルーヘキシサン
10 から再結晶し、表題化合物 (0.370 g、収率 39%) を得た。

融点 237-238 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25-1.32 (18H, m), 1.47 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.37 (2H, br s), 2.69 (2H, s), 4.19 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.60 (1H, s), 7.28-7.34 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.55 (1H, br s), 7.62 (1H, s)。

15 参考例 9 5

3-[3-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2, 4-イミダゾリジンジオン

- 3-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソ
キノリン-1-イル)ベンゼンアミン二塩酸塩 (0.800 g、1.83 mmol) のテトラヒド
20 ロフラン (12 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (0.561 mL、4.03 mmol) を加え、
赤色が消失するまで攪拌した。これにイソシアナト酢酸エチル (0.215 mL、1.92
mmol) を加え、混合物を 60 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残
渣に 5 M 塩酸 (14 mL) を加え、混合物を 85 °C で 2 時間攪拌した。反応液に
炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、
25 減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキシサン/
酢酸エチル 1:4 から酢酸エチル/メタノール 97:3) で精製した後、酢酸エチルー
ヘキシサンから再結晶し、表題化合物 (0.695 g、収率 85%) を得た。

融点 202-204 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, br s), 1.33 (6H, s), 1.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.36

(2H, br s), 2.66 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.59 (1H, s), 7.41–7.52 (4H, m)。

参考例 9 6

- 5 3-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン

氷冷した 3-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン (0.567 g, 1.27 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (55.3 mg, 1.52 mmol) を加え、混合物を氷冷下で 20 分間攪拌した。これに
10 ヨードメタン (94.6 μ L, 1.52 mmol) を滴下し、混合物を氷冷下でさらに 1 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:4) で精製し、表題化合物 (0.375 g, 収率 64%) を得た。

- 15 非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.45 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.36 (2H, br s), 2.65 (2H, s), 3.06 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.58 (1H, s), 7.48–7.52 (4H, m)。

参考例 9 7

- 20 1-アセチル-N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピペリジンカルボキサミド

N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピペリジンカルボキサミド二塩酸塩 (0.400 g, 0.729 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 懸濁液を氷冷し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL, 3.0 mmol) を加え、攪拌した。これに無水酢酸 (0.103 mL, 1.09 mmol) を滴下し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後に減圧濃縮し、表題化合物 (0.38 g, 定量的) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.30 (6H, s), 1.45 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.50-1.55 (1H, m), 1.62-1.81 (1H, m), 1.99 (2H, s), 2.13 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.62-2.75 (3H, m), 3.28-3.47 (2H, m), 3.59-3.66 (0.7H, m), 3.87-3.93 (0.3H, m), 4.11-4.21 (2.7H, m), 4.47-4.55 (0.3H, m), 6.56-6.60 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.35 (0.3H, s), 7.53 (0.7H, s), 7.64-7.68 (0.7H, m), 7.87-7.92 (0.3H, m), 8.70 (0.3H, br s), 8.98 (0.7H, br s)。

参考例 9 8

N3-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1,3-ピペリジンジカルボキサミド

参考例 9 0 と同様の方法により、N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピペリジンカルボキサミド二塩酸塩とシアン酸ナトリウムから表題化合物を得た。収率 75%。

融点 119-121 °C (酢酸エチルから再結晶)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.32 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.50-1.66 (2H, m), 1.81-2.01 (1H, m), 2.28 (2H, s), 2.31-2.48 (1H, m), 2.53-2.66 (4H, m), 2.70-2.81 (1H, m), 3.83-3.95 (1H, m), 4.00-4.13 (3H, m), 5.96 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.34 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.60-7.71 (2H, m), 10.07 (1H, s)。

参考例 9 9

N3-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-N1-メチル-1,3-ピペリジンジカルボキサミド

N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-3-ピペリジンカルボキサミド二塩酸塩 (0.500 g, 0.912 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (0.280 mL, 2.01 mmol) を加え、混合物を室温で 15 分間攪拌した。これにイソシアン酸メチル (64.5 μL, 1.09 mmol) を滴下して、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後に減圧濃縮して、

表題化合物 (0.30 g、収率 62%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.33 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.56-1.64 (2H, m), 1.91 (1H, br d, J=10.4 Hz), 2.28 (2H, s), 2.33-2.45 (1H, m), 2.50-2.67 (7H, m), 2.76 (1H, t, J=12.6 Hz), 3.90 (1H, br d, J=12.6 Hz), 4.01-4.13 (3H, m), 6.37-6.47 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.32 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

参考例 100

N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン二塩酸塩 (0.800 g、1.83 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (1.27 mL、9.15 mmol) を加え、赤色が消えるまで攪拌した。これを氷冷し、トリフルオロ酢酸無水物 (0.387 mL、2.75 mmol) を滴下して、混合物を 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (0.65 g、収率 77%) を得た。。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (12H, s), 1.46 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.21 (2H, br s), 2.69 (2H, s), 4.18 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.59 (1H, s), 7.10-7.12 (2H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.1 Hz), 10.06 (1H, br s)。

参考例 101

N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]ベンゼンメタンアミン

氷冷した N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (0.500 g、1.09 mmol) およびベンジルブロミド (0.155 mL、1.31 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (47.4 mg、1.31 mmol) を加え、混合物を 60 °C で 15 時間攪拌した。反応液を 0.2 M 塩酸に注ぎ、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩

基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 9:1 から 17:3）で精製し、表題化合物（0.310 g、収率 63%）を得た。

非晶質。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.45 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.31 (2H, s), 2.65 (2H, s), 4.02 (1H, br s), 4.17 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.34 (2H, s), 6.57-6.71 (4H, m), 7.15 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.29-7.35 (5H, m)。

参考例 102

- 4-オキソ-4-[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
10 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]酪酸

- 無水こはく酸 (503 mg、5.03 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に
3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノ
ノリン-1-イル)ベンゼンアミン (1.76 g、5.02 mmol) のテトラヒドロフラン (5
mL) 溶液を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加
15 え、結晶をろ取して表題化合物 (2.09 g、収率 92%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (6H, s), 1.41 (6H, br s), 2.30 (2H, br s), 2.52 (4H, s), 2.84 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.71 (1H, s), 9.83 (1H, s)。

参考例 103

- 20 N-メチル-N'-[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]ブタンジアミド

- 4-オキソ-4-[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]酪酸 (226 mg、0.502 mmol) お
よび 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・アンモニウム塩 (92 mg、0.60 mmol)
25 の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロ
ピル)カルボジイミド塩酸塩 (125 mg、0.652 mmol) を加え、室温で 15 時間攪
拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホル
ムで 3 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗
浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチ

ルエーテルから結晶化させて表題化合物 (142 mg、収率 63%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, br s), 1.31 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.60-2.75 (6H, m), 3.92 (3H, s), 5.58 (1H, br s), 5.91 (1H, br s), 6.59 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.44 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 8.64 (1H, br s)。

参考例 104

N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]ブタンジアミド

4-オキソ-4-[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
10 フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]酪酸 (226 mg、0.502 mmol)、
40% メチルアミン/メタノール溶液 (55 mg、0.71 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-
ベンゾトリアゾール-水合物 (85 mg、0.56 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド
(1 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
(125 mg、0.652 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に水および
15 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有
機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ
過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題
化合物 (187 mg、収率 80%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, br s), 1.31 (6H, s), 2.28 (2H, s), 2.53-2.60 (2H, m), 2.64-2.72 (4H, m), 2.77-2.82 (3H, m), 3.92 (3H, s), 5.95-6.08 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.25-7.34 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.64-7.70 (1H, m), 8.48-8.68 (1H, m)。

参考例 105

[3-オキソ-3-[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
25 フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]プロピル]カルバミン酸 1,1-
ジメチルエチルエステル

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソ
キノリン-1-イル)ベンゼンアミン (701 mg、2.00 mmol)、3-(tert-ブトキシカル
ボニルアミノ)プロピオン酸 (417 mg、2.20 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリ

アゾールー水和物 (337 mg、2.20 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ
プロピル)カルボジイミド塩酸塩 (499 mg、2.60 mmol) の N,N-ジメチルホルムア
ミド (4 mL) 溶液を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水
素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で
5 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢
酸エチル) に供し、表題化合物 (1.0 g、収率 96%) を得た。
非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 1.43 (9H, s), 2.29 (2H, s),
2.56 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.68 (2H, s), 3.47 (2H, q, $J = 5.9$ Hz), 3.92 (3H,
10 s), 5.12–5.24 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.04–7.10 (1H, m), 7.30 (1H, t, $J = 8.0$
Hz), 7.46–7.51 (1H, m), 7.63–7.68 (1H, m), 7.96–8.05 (1H, m)。

参考例 106

3-アミノ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパンアミド
15 [3-オキソ-3-[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ
フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]プロピル]カルバミン酸
1,1-ジメチルエチルエステル (930 mg、1.84 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に
濃塩酸 (0.50 mL)/エタノール (1 mL) 溶液を加え、80 °C で 5 時間攪拌した。反
応混合物を減圧濃縮した。残渣に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナ
トリウム水溶液で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナ
トリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸
エチルの後クロロホルム/メタノール 5:1 で溶出)、減圧濃縮して表題化合物
20 (280 mg、収率 36%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 2.30 (2H, s), 2.40–2.49 (2H,
25 m), 2.68 (2H, s), 3.08–3.14 (2H, m), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.06 (1H,
dt, $J = 7.9, 1.4$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 1.8$ Hz),
7.82 (1H, ddd, $J = 7.9, 2.2, 0.8$ Hz), 10.14 (1H, br s)。

参考例 107

3-(アセチルアミノ)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラ

メチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパンアミド

3-アミノ-N-[3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフ
ロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]プロパンアミド (191 mg、0.453 mmol)
およびトリエチルアミン (82 μ L、0.59 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶
5 液に氷冷下アセチルクロリド (38 μ L、0.54 mmol) を滴下し、同温で 10 分間攪
拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチ
ルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸
エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (188 mg、収率 90%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 1.97 (3H, s), 2.29 (2H, s),
10 2.54 (2H, m), 2.69 (2H, s), 3.53-3.62 (2H, m), 3.92 (3H, s), 6.35-6.42 (1H,
m), 6.60 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.56
(1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.07 (1H, br s)。

参考例 108

N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-
15 テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

3-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソ
キノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (208 mg、0.500 mmol)、N-アセチルエチレンジ
アミン (61 mg、0.60 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和
物 (92 mg、0.60 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液にトリエチル
20 アミン (0.21 mL、1.5 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)
カルボジイミド塩酸塩 (125 mg、0.652 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回
抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-
ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (169 mg、収率 73%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, br s), 1.30 (6H, s), 2.00 (3H, s), 2.18 (2H, s),
25 2.69 (2H, s), 3.43-3.59 (4H, m), 3.93 (3H, s), 6.42-6.50 (1H, m), 6.62 (1H,
s), 7.30-7.36 (1H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.83 (1H, dt, $J = 6.5, 2.2$ Hz),
7.88-7.90 (1H, m)。

参考例 109

3-(アセチルアミノ)-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]ベンズアミド

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (351 mg, 1.00 mmol)、3-(アセトアミド)安息香酸 (198 mg, 1.11 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (169 mg, 1.10 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (250 mg, 1.30 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルの後、酢酸エチル/メタノール 5:1 で溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1、酢酸エチルの後、酢酸エチル/メタノール 5:1) に供し、表題化合物 (505 mg、収率 99%) を得た。非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.33 (2H, s), 2.69 (2H, br s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.28-7.38 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.62 (1H, s), 7.70-7.77 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.30 (1H, br s), 8.43 (1H, br s)。

参考例 110

3-(アセチルアミノ)-N-[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]ベンズアミド

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン二塩酸塩 (438 mg, 1.00 mmol)、3-(アセトアミド)安息香酸 (198 mg, 1.11 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (169 mg, 1.10 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.51 mL, 3.7 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (250 mg, 1.30 mmol) を加え、室温で 40 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫

酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥（酢酸エチルで溶出）、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物（331 mg、収率 63%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz),
5 2.12 (3H, s), 2.31 (2H, s), 2.67 (2H, br s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.59
(1H, s), 7.06-7.11 (1H, m), 7.33 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.0
Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.70-7.80 (2H, m),
7.92 (1H, s), 8.21 (1H, br s), 8.24 (1H, s)。

参考例 1 1 1

10 [3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソ
キノリン-1-イル)フェノキシ]酢酸 メチルエステル

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソ
キノリン-1-イル)フェノール (479 mg、1.36 mmol) およびブromo酢酸メチル
(0.15 mL、1.6 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に炭酸カリウム
15 (245 mg、1.77 mmol) を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、
酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 2:1）に供し、
表題化合物 (550 mg、収率 95%) を得た。

非晶質。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.23 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.79
(3H, s), 3.92 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.92 (1H, dd, J = 2.3,
1.4 Hz), 6.96 (1H, ddd, J = 8.2, 2.6, 1.0 Hz), 7.01 (1H, dt, J = 7.8, 1.2
Hz), 7.27-7.34 (1H, m)。

参考例 1 1 2

25 [3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソ
キノリン-1-イル)フェノキシ]酢酸

[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)フェノキシ]酢酸 メチルエステル (545 mg、1.29 mmol) のメ
タノール (3 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.64 mL、3.2 mmol) を

加え、15 分間加熱還流した。反応混合物に氷冷下 1 M 塩酸 (3.2 mL、3.2 mmol) を加え、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して表題化合物 (0.52 g、収率 98%) を得た。

5 非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.15 (6H, s), 1.22 (6H, s), 2.23 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.79–6.83 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 8.0$ Hz)。

参考例 1 1 3

10 N-メチル-2-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノキシ]アセトアミド

[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノキシ]酢酸 (544 mg、1.33 mmol)、40% メチルアミン/メタノール溶液 (0.23 g、3.0 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾー

15 ルー水和物 (244 mg、1.46 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (331 mg、1.73 mmol) を加え、室温で 44 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (412 mg、収率 73%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, br s), 1.32 (6H, s), 2.23 (2H, s), 2.69 (2H, s), 2.91 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.55–6.68 (1H, m), 6.61 (1H, s), 6.92 (1H, ddd, $J = 8.2, 2.7, 0.9$ Hz), 6.99–7.04 (2H, m), 7.32 (1H, t, $J = 8.2$ Hz)。

25 参考例 1 1 4

2-プロモ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

参考例 2 9 と同様の方法により、2-プロモ-4-シアノ安息香酸メチルを用いて表題化合物を得た。収率 37%。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.34 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.24 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.61 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J=1.2, 8.0$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.0$ Hz)。

5 参考例 1 1 5

2-プロモ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

参考例 2 9 と同様の方法により、2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル- α -
(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノールと 2-プロモ-4-シアノ安息香酸メ

10 チルから表題化合物を得た。収率 31%。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.35 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J=1.2, 8.1$ Hz)。

15 参考例 1 1 6

4-(アミノカルボニル)-2-ニトロ安息香酸 メチルエステル

2-ニトロテレフタル酸 1-メチルエステル(50 g)の 1-メチル-2-ピロリドン(150 ml)溶液を 10℃に冷却後、チオニルクロリド(39.6 g)を 10℃で滴下した。10℃で 1 時間攪拌して酸クロリド溶液を調製した。別に 25%アンモニア水(350 ml)、トルエン(250 ml)混液を-10℃に冷却した。先に得られた酸クロリド溶液を-10℃で滴下した。1-メチル-2-ピロリドン(50 ml)で、-10℃を保ちつつ酸クロリド溶液を洗い込んだ。-10℃で 30 分攪拌後、0℃に昇温した。ついで水(250 ml)を 0~10℃で滴下した。0~10℃で 2 時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、水(500 ml)で洗浄して表題化合物を得た(45.16 g、収率 91%)。

25 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.86 (3H, s), 7.81 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.47 (1H, s)。

参考例 1 1 7

4-(アミノカルボニル)-2-(エチルアミノ)安息香酸 メチルエステル

4-(アミノカルボニル)-2-ニトロ安息香酸 メチルエステル(20 g)のテトラヒ

ドロフラン(200 ml)、メタノール(200 ml)、酢酸(100 ml)溶液に、90%アセトアルデヒド(13.1 g)を加えた。ついで5%パラジウムカーボン(含水晶、2 g)を加えた。水素圧0.8 MPa、45~55℃で1時間反応させた。反応液を45~55℃に保ったまま触媒をろ去した。テトラヒドロフラン/メタノール=1/1(100 ml)で洗浄した。内容量が200 mlになるまで減圧濃縮した。20~30℃で、水(200 ml)を滴下した。20~30℃で30分攪拌後、冷却し0~10℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、水(200 ml)で洗浄して表題化合物を得た(18.58 g、収率94%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.25-3.34 (2H, m), 3.88 (3H, s), 5.75 (1H, br), 6.08 (1H, br), 6.83 (1H, dd, $J = 1.6, 8.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.68 (1H, br), 7.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz)。

参考例 118

4-シアノ-2-(エチルアミノ)安息香酸 メチルエステル

4-(アミノカルボニル)-2-(エチルアミノ)安息香酸 メチルエステル(71.82 g)をピリジン(718 ml)に懸濁させた。20~30℃を保ちつつ、オキシ塩化リン(54.5 g)を滴下した。20~30℃で1時間攪拌した。0~10℃に冷却し、0~10℃に冷却した水(1436 ml)を、0~10℃を保ちつつ滴下した。0~10℃で2時間攪拌後、結晶をろ取し、水(719 ml)で洗浄して表題化合物を得た(61.5 g、収率93%)。

^1H NMR (CDCl_3) 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.18-3.27 (2H, m), 3.89 (3H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 1.4, 8.2$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.76 (1H, br), 7.94 (1H, d, $J = 8.2$ Hz)。

参考例 119

4-シアノ-2-ピロリジニルベンゼン酢酸メチルエステル

2-アミノ-4-シアノベンゼン酢酸メチルエステル(478 mg、2.51 mmol)、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(468 mg、3.54 mmol)および硫酸(2.8 mL)のメタノール(3 mL)およびテトラヒドロフラン(7 mL)の混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム(485 mg、12.8 mmol)を少しずつ加えた。反応混合液を室温で14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 3:1)に供し、表題化合物(279 mg、収

率 45%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.90–1.98 (4H, m), 3.12–3.18 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.73 (2H, s), 7.14–7.24 (3H, m)。

5

実施例

実施例 1

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフラン
10 メタノール (11.3 g, 42.9 mmol) および 2-アミノ-4-シアノ安息香酸 メチルエ
ステル (6.30 g, 35.8 mmol) のトルエン (40 mL) および酢酸 (25 mL) 溶液に氷
冷下濃硫酸 (5.92 mL, 111 mmol) を加え、80 °C で 2 時間攪拌した。メタノー
ル (18 mL) を滴下し、65 °C で 30 分間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加
え、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を 1
15 M 塩酸で 3 回抽出し、合わせた水層を炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで
2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリ
ウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶を
除去した。母液を減圧濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ
ー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1) に供し、表題化合物 (7.33 g、収率 49%)
20 を得た。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.36 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.76 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.62 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz)。
25

実施例 2

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル塩酸塩

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ

[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (7.33 g、17.3 mmol) を酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (8.7 mL) を加え、減圧濃縮し、エタノール-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (7.16 g、収率 90%) を得た。

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.27 (6H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.43 (6H, s), 2.39 (2H, s), 3.15 (2H, s), 3.85 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.2, 1.4 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.08 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 8.2 Hz)。

実施例 3

- 10 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル
2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (5.54 g、13.1 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、トリエチルアミン (2.01 mL、14.4 mmol) およびトリフルオロ酢酸無水物 (1.94 mL、13.8 mmol) を氷冷下加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させ、表題化合物 (4.14 g、収率 61%) を得た。母液を減圧濃縮し、再度ジイソプロピルエーテルから結晶化させ、表題化合物 (590 mg、収率 8.7%) を得た。さらに母液を減圧濃縮し、ヘキサンから結晶化させ、表題化合物 (1.08 g、収率 16%) を得た。

- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 (12H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.29 (2H, s), 2.74 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.63 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.70 (1H, d, J = 1.4 Hz), 12.28 (1H, s)。

実施例 4

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル塩酸塩

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (104 mg, 0.201 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、カリウム tert-ブトキシド (25 mg, 0.221 mmol) およびベンジルプロミド (0.026 mL, 0.221 mmol) を氷冷下に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させ、表題化合物 (73 mg、収率 56%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (6H, s), 1.37 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.44 (3H, s), 1.54 (3H, s), 2.13 (2H, s), 3.07 (1H, d, J = 19.5 Hz), 3.23 (1H, d, J = 19.5 Hz), 3.51 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.61-4.75 (1H, br), 5.15-5.30 (1H, br), 7.08 (1H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.27-7.29 (3H, m), 7.78-8.07 (3H, m)。

実施例 5

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (1.11 g, 1.82 mmol) のメタノール (6 mL) 溶液に、炭酸カリウム (504 mg, 3.65 mmol) を加え、65 °C で 1 時間攪拌した。冷後、メタノールを減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、表題化合物 (697 mg、収率 75%) を得た。非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.25 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.44 (2H, d,

J = 5.4 Hz), 6.57-6.60 (2H, m), 6.72 (1H, s), 7.25-7.34 (5H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.13 (1H, t, J = 5.4 Hz)。

実施例 6

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]安息香酸

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (586 mg, 1.14 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で 1.5 時間、60 °C で 2.5 時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣を 5 M 塩酸を用いて中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2 の後酢酸エチル) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (159 mg, 収率 28%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.47 (6H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.20 (2H, br s), 2.83 (2H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.29 (2H, s), 6.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.50 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.15-7.25 (5H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.40-9.00 (1H, br)。

実施例 7

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]安息香酸 エチルエステル

エタノール (2 mL) に塩化チオニル (0.095 mL, 1.30 mmol) を氷冷下滴下し、同温下、10 分間攪拌した。4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]安息香酸 (180 mg, 0.361 mmol) を加え、80 °C で 36 時間攪拌した。冷後、エタノールを減圧留去し、残渣に水を加えて、1 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) に供し、ジイソプロピルエー

テルーヘキサンから結晶化させて表題化合物 (84 mg、収率 44%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.36–1.49 (6H, m), 2.26 (2H, s), 2.66 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.32 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.43 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.56–6.59 (2H, m), 6.71 (1H, s), 7.25–7.35 (5H, m), 7.93 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.14 (1H, t, $J = 5.4$ Hz)。

実施例 8

2-[アセチル(フェニルメチル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 エチルエステル

- 10 4-(6-エトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-3,4,8,9-テトラヒドロフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]安息香酸 エチルエステル (610 mg, 1.16 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (0.18 mL, 1.27 mmol)、アセチルクロリド (0.091 mL, 1.27 mmol) を加え、室温で 2 時間、60 °C で 2 時間攪拌した。冷後、水素化ナトリウム (66% 油分散物) (46 mg, 1.27 mmol)、アセチルクロリド (0.091 mL, 1.27 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1) に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化して表題化合物 (283 mg、収率 43%) を得た。

- 25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.17 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.30 (6H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.89 (3H, s), 2.15 (2H, s), 2.65 (2H, s), 4.10 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 6.60 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.20–7.30 (5H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

実施例 9

2-[アセチル(フェニルメチル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸

2-[アセチル(フェニルメチル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ

-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 エチルエステル (369 mg, 0.649 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。メタノールを減圧留去した後、残渣を 5 M 塩酸を用いて中和、析出した結晶を濾取、水およびジエチルエーテルで洗淨し、表題化合物 (183 mg, 収率 52%) を得た。濾液を減圧濃縮し、残渣に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加えた。水層を分離し、テトラヒドロフラン-酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、表題化合物 (148 mg, 収率 42%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (3H, s), 1.26 (6H, s), 1.41 (3H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.70 (2H, s), 2.63-2.90 (5H, m), 4.04 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.58 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.59 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 7.19 (5H, s), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz)。

実施例 10

7-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-4(1H)-キナゾリノン

2-[アセチル(フェニルメチル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 (221 mg, 0.409 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・アンモニウム塩 (68 mg, 0.450 mmol) およびトリエチルアミン (0.063 mL, 0.450 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (86 mg, 0.450 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2 の後酢酸エチル) に供し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (132 mg, 収率 62%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (12H, s), 1.44 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.85 (2H, br s), 2.65 (5H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.42 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.05 (2H,

dd, $J = 8.0, 2.8$ Hz), 7.30–7.35 (4H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

実施例 1 1

2-(ベンゾイルアミノ)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメ
5 チルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル塩酸塩 (978 mg, 2.13
mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (0.88 mL, 6.30
mmol)、ベンゾイルクロリド (0.25 mL, 2.17 mmol) を加え、70 °C で 1 時間攪
10 拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチ
ルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナ
トリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエ
ーテルから結晶化させて表題化合物 (593 mg, 収率 53%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (6H, s), 1.36 (6H, s), 1.48 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.40
15 (2H, br s), 2.76 (2H, br s), 4.00 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.63
(1H, s), 7.28–7.35 (1H, m), 7.50–7.60 (3H, m), 8.03 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.17
(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.00 (1H, s), 12.07 (1H, s)。

実施例 1 2

2-(ベンゾイルアミノ)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメ
20 チルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)安息香酸

2-(ベンゾイルアミノ)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラ
メチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (574 mg,
1.09 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を
加え、60 °C で 1 時間攪拌した。冷後、残渣を 5 M 塩酸を用いて pH 5.5 とし、
25 メタノールを減圧留去した。得られた結晶を水およびジエチルエーテルで洗浄し
て表題化合物 (517 mg, 収率 93%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.50 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.67 (3H, s), 1.80
(3H, s), 2.19 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 2.44 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 3.00–3.20 (2H,
m), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.82–6.87 (1H, m), 7.30–7.50 (3H,

m), 7.70-7.82 (1H, m), 7.90-8.05 (2H, m), 8.79 (1H, s)。

実施例 1 3

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(4-ピリジニルカルボニル)アミノ]安息香酸 メチルエステル

- 5 2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル塩酸塩 (854 mg, 1.86 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (1.05 g, 8.60 mmol)、イソニコチン酸クロリド塩酸塩 (614 mg, 3.45 mmol) を加え、室温で 3 時間、50 °C で 1 時間攪拌した。イソニコチン酸クロリド塩酸塩 (153 mg, 0.86 mmol) を追加し、50 °C で 1 時間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (630 mg、収率 64%) を得た。

- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 (12H, s), 1.48 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.37 (2H, br s), 2.75 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.64 (1H, s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.87-7.89 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.85 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.95 (1H, d, J = 1.2 Hz), 12.27 (1H, s)。

実施例 1 4

- 20 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(4-ピリジニルカルボニル)アミノ]安息香酸

実施例 9 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(4-ピリジニルカルボニル)アミノ]安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 45%。

- 25 ¹H NMR (CDCl₃+DMSO-d₆ 4 滴) δ 1.28 (6H, s), 1.36 (6H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.32 (2H, s), 2.79 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.65 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.99 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.72 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.81 (1H, d, J = 1.2 Hz)。

実施例 1 5

2-[[3-(アセチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

3-(アセトアミド)安息香酸 (486 mg, 2.71 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に 塩化チオニル (0.33 mL, 4.52 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。冷後、溶媒を減圧留去し、残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) に溶解させ、2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル塩酸塩 (1.12 g, 2.44 mmol)、トリエチルアミン (1.25 mL, 9.00 mmol) を加えて室温で 1 時間、60 °C で 5 時間攪拌した。得られた混合物に、前述と同様の方法で、3-(アセトアミド)安息香酸 (607 mg, 3.39 mmol)、塩化チオニル (0.49 mL, 6.78 mmol)、トルエン (2 mL) を用いて調製した酸クロリドおよびトリエチルアミン (0.47 mL, 3.39 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 1:1) に供し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (326 mg、収率 23%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.20 (3H, s), 2.36 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.00 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.61 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.90 (1H, s), 7.98-8.02 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.96 (1H, s), 12.01 (1H, s)。

実施例 16

2-[[3-(アセチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸

2-[[3-(アセチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (175 mg、0.300 mmol) のメタノール (1 mL) 懸濁液に 5 M 水酸化ナ

トリウム水溶液 (0.16 mL、0.80 mmol) を加え、30 分間加熱還流した。反応混合物を放冷し、水で希釈、1 M 塩酸 (0.80 mL、0.80 mmol) を滴下し、析出した結晶をろ取、水洗して表題化合物 (159 mg、収率 93%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.25 (6H, br s), 1.35 (3H, t, J = 6.9 Hz),
5 2.08 (3H, s), 2.32-2.52 (2H, m), 2.80 (2H, br s), 4.15 (2H, q, J = 6.9 Hz),
6.90 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H,
d, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (1H,
s), 8.76 (1H, s), 10.22 (1H, s)。

実施例 17

10 2-(アセチルアミノ)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル
フルプロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフル
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル塩酸塩 (1.20 g, 2.61
mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン
15 (1.18 mL, 8.47 mmol)、アセチルクロリド (0.19 mL, 2.66 mmol) を加え、室温
で 1 時間、60 °C で 3 時間攪拌した。冷後、トリエチルアミン (0.91 mL, 6.53
mmol)、アセチルクロリド (0.47 mL, 6.53 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌し
た。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水
および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧
20 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル
3:1 の後 1:1) に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化して表題
化合物 (264 mg、収率 22%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.22
(3H, s), 2.30 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz),
25 6.59 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.73
(1H, d, J = 1.4 Hz), 11.04 (1H, s)。

実施例 18

2-(アセチルアミノ)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチ
ルフルプロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸

実施例 12 と同様の方法により 2-(アセチルアミノ)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸メチルエステルから表題化合物を得た。収率 89%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (6H, s), 1.49 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.62 (6H, s), 2.13 (3H, s), 2.14 (1H, d, J = 24.0 Hz), 2.38 (1H, d, J = 24.0 Hz), 2.99 (2H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.66 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.67-7.90 (1H, br), 8.58 (1H, s), 9.70 (1H, br s)。

実施例 19

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチルエステル

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸メチルエステル塩酸塩 (1.01 g, 2.20 mmol) のピリジン (4 mL) 溶液にメタンサルホニルクロリド (0.24 mL, 3.06 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (445 mg、収率 40%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.26 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.09 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.60 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.27 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.1 Hz)。

実施例 20

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸

実施例 12 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチルエステルから表題化合物を得た。収率 93%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.51 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.62

(3H, s), 1.74 (3H, s), 2.13 (1H, d, J = 17.0 Hz), 2.38 (1H, d, J = 17.0 Hz), 2.93 (3H, s), 2.99 (1H, d, J = 15.4 Hz), 3.18 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.70 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.49 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 7.7 Hz)。

5 実施例 2 1

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]安息香酸 メチルエステル
2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル塩酸塩 (813 mg, 1.77
10 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (1.10 g, 9.02 mmol)、ピコリン酸クロリド塩酸塩 (730 mg, 4.10 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合液で 2 回抽出した。合わせた有機層を塩化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。
15 得られた結晶をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して表題化合物 (738 mg、収率 79%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.33 (2H, s), 2.69 (2H, s), 4.04 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.60 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.49 (1H, ddd, J = 7.8, 4.8, 1.2 Hz), 7.91
20 (1H, td, J = 7.8, 1.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.79 (1H, dd, J = 4.8, 1.3 Hz), 9.05 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

実施例 2 2

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]安息香酸塩酸塩

25 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (444 mg, 0.842 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。メタノールを減圧留去した後、残渣を 5 M 塩酸を用いて中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和

塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.64 mL) を加え、減圧濃縮し、エタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化して表題化合物 (432 mg, 収率 93%) を得た。

5 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.23 (6H, s), 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.44 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.30 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 2.44 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.13 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.27 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.70-7.76 (1H, m), 8.07-8.20 (2H, m), 8.29 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.77 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 9.03 (1H, s)。

10 実施例 23

N-[2-(アミノカルボニル)-5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピリジンカルボキサミド

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソ
15 キノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]安息香酸塩酸塩 (228 mg, 0.415 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・アンモニウム塩 (70 mg, 0.539 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 mL, 1.04 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (103 mg, 0.539 mmol) を加え、室温で 2 時間、50 °C で 4 時間攪
20 拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2 の後酢酸エチル) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (141 mg, 収率 66%) を得た。

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.31 (2H, br s), 2.68 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.59 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.39 (1H, ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82 (1H, td, $J = 7.5, 1.8$ Hz), 8.19 (1H, ddd, $J = 7.5, 1.2, 0.9$ Hz), 8.65 (1H, ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz), 8.96 (1H, d, $J = 1.8$ Hz)。

実施例 2 4

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(3-ピリジニルカルボニル)アミノ]安息香酸 メチルエステル

実施例 1 3 と同様の方法によりニコチン酸クロリド塩酸塩を用いて表題化合物

5 を得た。収率 67%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.47 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.35 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.00 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.61 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.32 (1H, dt, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 8.80 (1H, dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz), 8.96 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.29 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 12.21 (1H, s)。

実施例 2 5

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(3-ピリジニルカルボニル)アミノ]安息香酸

15 実施例 9 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(3-ピリジニルカルボニル)アミノ]安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 90%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.51 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.73 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.20 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 2.37 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.09 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.18 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.17 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.78-7.90 (1H, m), 8.10-8.25 (1H, m), 8.67-8.72 (2H, m), 9.05-9.13 (1H, m)。

実施例 2 6

2-[(2-クロロ-4-ピリジニルカルボニル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

25 2-クロロイソニコチン酸 (678 mg, 4.30 mmol) のトルエン (2 mL) 懸濁液に塩化チオニル (0.38 mL, 5.16 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。冷後、溶媒を減圧留去し、残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ

-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル塩酸塩 (852 mg, 1.86 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (1.16 g, 9.46 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、得られた結晶をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (694 mg、収率 66%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.33 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.00 (3H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.61 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.78 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.92 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.91 (1H, s), 12.28 (1H, s)。

実施例 27

2-[(2-クロロ-4-ピリジニルカルボニル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩

2-[(2-クロロ-4-ピリジニルカルボニル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (466 mg, 0.829 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で 5 時間、50 °C で 1 時間攪拌した。冷後、メタノールを減圧留去し、残渣を 5 M 塩酸を用いて中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化させて混合物を得た。2-クロロイソニコチン酸 (152 mg, 0.966 mmol) のトルエン (1 mL) 懸濁液に 塩化チオニル (0.078 mL, 1.06 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。冷後、溶媒を減圧留去し、残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、先に得られた結晶および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (177 mg, 1.45 mmol) を氷冷下加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、シリカゲル層に通し、減圧濃縮した。残渣

をメタノール (1 mL) に溶解させ、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え、5 M 塩酸を用いて中和、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、不溶物を濾取、濾液を減圧濃縮した。同様の操作を 2 回行い、残渣をエタノール-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (142 mg、収率 29%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24 (6H, s), 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.44 (6H, s), 2.30 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 2.45 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.14 (2H, s), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.59 (1H, s), 8.70 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 12.36 (1H, s)。

実施例 28

2-[(2,6-ジクロロ-4-ピリジニルカルボニル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸メチルエステル

実施例 26 と同様の方法により 2,6-ジクロロ-4-ピリジンカルボン酸を用いて表題化合物を得た。収率 46%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.47 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.32 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.61 (1H, s), 7.25 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.82 (2H, s), 8.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 12.29 (1H, s)。

実施例 29

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-キノリニルカルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル

2-キノリンカルボン酸 (656 mg, 3.79 mmol) のトルエン (3 mL) 溶液に塩化チオニル (0.41 mL, 5.67 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、80 °C で 30 分間攪拌した。冷後、溶媒を減圧留去し、残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) に溶解させ、2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸メチルエステル (800 mg, 1.89 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (924 mg, 7.56 mmol) を加えて室

温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 2:1）に供し、得られた結晶をヘキサンで洗浄して表題化合物（831 mg、収率 76%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.47 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.34 (2H, s), 2.69 (2H, s), 4.09 (3H, s), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.61 (1H, s), 7.21 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 7.62–7.70 (1H, m), 7.80–7.93 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.33–8.35 (3H, m), 9.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz)。

10 実施例 30

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-キノリニルカルボニル)アミノ]安息香酸

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-キノリニルカルボニル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (563 mg, 0.975 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.39 mL) を加え、室温で 1.5 時間、55 °C で 3 時間攪拌した。冷後、メタノールを減圧留去し、残渣に水およびアセトンを加え、5 M 塩酸を用いて中和した。析出した結晶を水およびジエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (481 mg, 収率 88%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (6H, s), 1.50 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.75 (6H, s), 2.17 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 2.42 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 3.06 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.10–7.20 (1H, m), 7.55 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.67–7.79 (2H, m), 8.00–8.15 (3H, m), 8.34 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 8.93 (1H, s)。

25 実施例 31

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(フェニルアミノ)安息香酸 メチルエステル

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル塩酸塩 (815 mg, 1.78

mmol) のキシレン (4 mL) 懸濁液にプロモベンゼン (0.21 mL, 1.97 mmol)、炭酸セシウム (2.15 g, 6.60 mmol)、酢酸パラジウム(II) (11 mg, 0.0495 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (46 mg, 0.0743 mmol) を加え、140 °C で 7 時間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (369 mg、収率 42%) を得た。

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.35 (2H, s), 2.63 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.56 (1H, s), 6.73 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.02-7.10 (1H, m), 7.21-7.35 (5H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.55 (1H, s)。

実施例 3 2

- 15 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(フェニルアミノ)安息香酸

実施例 9 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(フェニルアミノ)安息香酸メチルエステルから表題化合物を得た。収率 87%。

- 20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (6H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.56 (6H, s), 2.36 (2H, s), 2.92 (2H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.93 (1H, br s), 7.12 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.21-7.27 (5H, m), 7.82 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

実施例 3 3

- 25 [4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノキシ]酢酸メチルエステル

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノール (0.500 g, 1.37 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を氷冷した後に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (59.7 mg, 1.64

mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。これにプロモ酢酸メチル (0.155 mL、1.64 mmol) を加え、混合物を 80 °C でさらに 3 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後
5 1:2) で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (0.570 g、収率 55%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.23 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.67 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.92 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz)。

10. 実施例 3 4

[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノキシ]酢酸塩酸塩

実施例 9 と同様の方法により [4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノキシ]酢酸 メチルエステルから表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/
15 酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して表題化合物を得た。収率 88%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.26 (6H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.41 (6H, s), 2.28 (2H, s), 3.11 (2H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.97 (2H, s), 7.06 (1H, s),
20 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 12.32 (1H, s)。

実施例 3 5

2-[[[(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]カルボニル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル
25

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル塩酸塩 (2.11 g, 4.60 mmol) のテトラヒドロフラン (16 mL) 懸濁液に、氷冷下、トリエチルアミン (1.25 mL, 8.95 mmol)、イソシアナト酢酸エチル (0.57 mL, 5.11 mmol) を加え、4 時

間加熱還流した。イソシアナト酢酸エチル (0.42 mL, 3.84 mmol) を3回に分けて追加し、15時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルーテトラヒドロフラン混合液で2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (393 mg, 収率 85%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23–1.32 (15H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.34 (2H, s), 2.64 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.98–4.28 (6H, m), 5.23 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.57 (1H, s), 7.00 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 10.51 (1H, s)。

10 実施例 3 6

2-(2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

2-[[[(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]カルボニル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (1.94 g, 3.52 mmol) の 5 M 塩酸 (5 mL) 溶液を 80 °C で 7 時間攪拌した。メタノール (10 mL) に溶解させ、濃硫酸 (0.56 mL, 10.6 mmol) を加えて 70 °C で 15 時間攪拌した。冷後、メタノールを減圧留去し、残渣を炭酸水素ナトリウムを用いて中和、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 1:1) に供し、ジエチルエーテルから結晶化して表題化合物 (812 mg, 収率 46%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (6H, s), 1.35 (6H, s), 1.47 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.28 (2H, s), 2.75 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.78 (2H, s), 6.63 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.62 (1H, s)。

実施例 3 7

2-(2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ

-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩

2-(2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (279 mg, 0.552 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.16 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を 5 M 塩酸を用いて酸性とし、溶媒を減圧留去した。残渣にエタノールおよびアセトンを加え、不溶物を濾取した。濾液を減圧濃縮し、同様の操作を 2 回行って表題化合物 (271 mg, 収率 93%) を得た。

非晶質。

- 10 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.25 (6H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.44 (6H, s), 2.30 (2H, s), 3.15 (2H, s), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.61 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.43 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 12.00 (1H, s)。

実施例 3 8.

- 15 4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)安息香酸 メチルエステル

実施例 3 3 と同様の方法により 2-(2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステルとヨードメタンから表題化合物を得た。収率 86%。

- 20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.35 (6H, s), 1.47 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.24 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.88 (2H, s), 6.63 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

実施例 3 9

4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)安息香酸

実施例 1 2 同様の方法により 4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-

テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(3-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 77%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.33 (6H, s), 1.49 (6H, s), 1.49 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.08-2.15 (2H, m), 2.72-3.00 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5 4.58-4.85 (2H, m), 6.67 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

実施例 4 0

2-[[[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエ
10 ステル

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (869 mg, 2.06 mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.14 mL, 1.03 mmol)、クロロ炭酸 4-ニトロフェニル (598 mg, 2.97 mmol) を加え、室温で 1.5
15 時間攪拌した。2 M ジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液 (2.6 mL, 5.15 mmol) を氷冷下加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (281 mg、収率 28%) を得た。母液を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (257 mg、収率 25%) を得た。
20

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.45 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.35 (2H, br s), 2.64 (2H, s), 3.07 (6H, s), 3.93 (3H, s), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.56 (1H, s), 6.97 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.65 (1H, s)。

実施例 4 1

2-[[[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒド

ロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸

実施例 1 2 と同様の方法により 2-[[[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 60%。

- 5 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.18 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.34 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.35 (2H, br s), 2.69 (2H, s), 2.95 (6H, s), 4.11 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.82 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.44 (1H, s), 11.27 (1H, br s)。

実施例 4 2

- 10 2-[[[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

実施例 4 0 と同様の方法によりアニリンを用いて表題化合物を得た。収率 69%。

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.14 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.33 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.42 (2H, br s), 2.62 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.09 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.79 (1H, s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.23-7.28 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.33 (1H, s), 9.85 (1H, s), 10.06 (1H, s)。

実施例 4 3

- 20 7-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-3-フェニル-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン

実施例 9 と同様の方法により 2-[[[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 58%。

- 25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.35 (12H, s), 1.48 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.31 (2H, s), 2.75 (2H, br s), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.63 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 7.24-7.29 (3H, m), 7.42-7.54 (3H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.80 (1H, s)。

実施例 4 4

2-[[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル](トリフルオロアセチル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

実施例 4 と同様の方法によりプロモ酢酸 tert-ブチルエステルから表題化合物
5 を得た。収率 43%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.49 (9H, s), 2.62 (1H, d, J = 15.8 Hz), 2.74 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.67 (1H, d, J = 16.8 Hz), 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.85 (1H, d, J = 16.8 Hz), 6.61 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz),
10 7.70 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

実施例 4 5

N-[5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(メトキシカルボニル)フェニル]グリシン

2-[[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル](トリフルオロアセチル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (1.91 g, 3.02 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液に、炭酸カリウム (835 mg, 6.04 mmol) を加え、60 °C で 1 時間攪拌した。冷後、メタノールを減圧留去し、残渣に水を加え、1 M 塩酸を用いて pH 5 とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。減圧濃縮し、得られた結晶をジイソ
20 プロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (1.04 g、収率 72%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (6H, s), 1.49 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.54 (6H, s), 2.36 (2H, s), 2.95 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.52 (1H, s), 6.54 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.67 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, br s)。

25 実施例 4 6

2-[(2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

実施例 10 と同様の方法により N-[5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ

-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(メトキシカルボニル)フェニル]グリシンから表題化合物を得た。収率 78%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.27 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.97 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.37 (1H, br s), 6.40 (1H, br s), 6.60 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.29 (1H, t, J = 5.9 Hz)。

実施例 4 7

2-[(カルボキシメチル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸

実施例 1 2 と同様の方法により N-[5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(メトキシカルボニル)フェニル]グリシンから表題化合物を得た。収率 68%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.33 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.32 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.99 (2H, s), 4.06 (2H, q, J = 6.8 Hz), 6.51 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.79 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.24 (1H, br s)。

実施例 4 8

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[エチル(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (3.04 g, 5.86 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、カリウム tert-ブトキシド (724 mg, 6.45 mmol) およびヨードエタン (0.52 mL, 6.45 mmol) を加え、室温で 2 時間、50 °C で 3 時間攪拌した。ヨードエタン (0.094 mL, 1.17 mmol) を追加し、50 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1）に供し、表題化合物（1.76 g、収率 55%）を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13-1.43 (15H, m), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.11 (1H, d, J = 16.1 Hz), 2.22 (1H, d, J = 16.1 Hz), 2.65 (1H, d, J = 15.5 Hz), 2.73 (1H, d, J = 15.5 Hz), 3.35-3.55 (0.6 H, m), 3.88 (0.9H, s), 3.90 (2.1H, s), 3.96-4.16 (1.4H, m), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.61 (1H, s), 7.25 (0.3H, d, J = 1.4 Hz), 7.30 (0.7H, d, J = 1.4 Hz), 7.52 (0.7H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.63 (0.3H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 8.12 (0.7H, d, J = 7.8 Hz), 8.19 (0.3H, d, J = 7.8 Hz)。

実施例 49

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(エチルアミノ)安息香酸 メチルエステル

(方法1)

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[エチル(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (1.70 g, 3.11 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (645 mg, 4.67 mmol) を加え、60 °C で 10 時間攪拌した。冷後、メタノールを減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1）に供し、ペンタンから結晶化して表題化合物 (528 mg, 38%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.26-1.34 (9H, m), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.36 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.17-3.30 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 6.59 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.67 (1H, s), 7.64 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

(方法2)

4-シアノ-2-(エチルアミノ)安息香酸 メチルエステル (10 g) の酢酸メチル (50 ml) 懸濁液を攪拌しながら、室温でトリフルオロメタンスルホン酸 (43.4 ml) を滴

下した。ついで内温 60~65℃を保ちながら、7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール(25.89 g)の酢酸メチル(260 ml)溶液を滴下した。60℃で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物にジイソプロピルエーテル(10 ml)、氷水(50 ml)を加え氷冷しながら 25%アンモニア水(50 ml)を添加した。分液し水層をジイソプロピルエーテル(50 ml)で抽出し、有機層をあわせ、水で2回洗浄した。有機層を濃縮し、酢酸エチル(30 ml)を加えて再度濃縮した。濃縮残留物に酢酸エチル(30 ml)を加え、4M塩化水素-酢酸エチル溶液(12.3 ml)を滴下した。ヘプタン(15 ml)を加え氷冷した。10℃以下で2時間かき混ぜた後、結晶をろ取り表題化合物を塩酸塩として得た(15.3 g、収率 64%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25-1.36(9H, m), 1.51(3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.61(3H, br s), 1.79(3H, br s), 2.30-2.60(2H, m), 2.80-3.20(2H, m), 3.30(1H, br s), 3.88(3H, s), 3.50(1H, br s), 4.27(2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.50-6.61(1H, m), 6.70(1H, s), 7.10(1H, m), 7.77(1H, s), 7.97(1H, d, $J = 8.2$ Hz), 14.5(1H, s)。

実施例 50

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*b*]イソキノリン-1-イル)-2-(エチルアミノ)安息香酸

(方法1)

実施例 49の(方法1)において、酢酸エチルで抽出した後の水層を 5M塩酸で中和、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化して表題化合物(327 mg, 24%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.14(3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.31(6H, s), 1.47(6H, s), 1.47(3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.37(2H, s), 2.83(2H, s), 3.09(2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.21(2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.45(1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 6.59(1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.62(1H, s), 7.84(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.06(1H, br s)。

(方法2)

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール(2.98 g, 11.3 mmol) および 4-シアノ-2-(エチルアミノ)安息香酸

メチルエステル (1.92 g, 9.40 mmol) のトルエン (10 mL) および酢酸 (6 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (1.25 mL, 23.5 mmol) を加え、80 °C で 2 時間攪拌した。濃硫酸 (0.25 mL, 4.7 mmol) を追加し、80 °C で 1 時間攪拌した。メタノール (4.25 mL) を滴下し、60 °C で 30 分間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで洗浄した。有機層を 2 M 塩酸で 2 回抽出し、合わせた水層を炭酸水素ナトリウムで pH 4.5 とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶を除去した。濾液を減圧濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 50:1 の後 10:1) に供し、ペンタンから結晶化させて 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(エチルアミノ)安息香酸 メチルエステル (1.54 g, 収率 36%) を得た。

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(エチルアミノ)安息香酸 メチルエステル (1.54 g, 3.42 mmol) をメタノール (7 mL) に懸濁させ、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.71 mL) を加え、室温で 2 時間、50 °C で 1.5 時間攪拌した。冷後、メタノールを減圧留去し、残渣に水を加えてジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルで洗浄した。水層を 5 M 塩酸を用いて中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (1.30 g, 収率 87%) を得た。

(方法 3)

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(エチルアミノ)安息香酸 メチルエステル 塩酸塩 (2 g) のメタノール (4 mL) 溶液に、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.87 mL) を滴下して内温 45~55 °C で 2 時間かき混ぜた。放冷しメタノールを留去して、6 M 塩酸で pH を約 8 とした。酢酸エチル (8 mL) を加え、さらに 6 M 塩酸で pH 6.1 とした。室温で 1 時間かき混ぜ、10 °C 以下で 2 時間かき混ぜて析出した結晶をろ取し、水 (6 mL)、冷却した酢酸エチル (6 mL) で順次洗浄し表題化合物を得た (1.58 g, 収率 88%)。

実施例 5 1

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[エチル(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]安息香酸 メチルエステル

- 5 実施例 1 3 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(エチルアミノ)安息香酸 メチルエステルおよびピコリン酸クロリド塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 37%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.17 (3H, s), 1.21 (0.6H, t, J = 6.9 Hz), 1.29 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.31 (2.4H, t, J = 6.9 Hz), 1.36 (3H, s), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.29 (1H, d, J = 16.2 Hz), 2.35-2.65 (1H, br), 2.62 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.70 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.40-3.56 (0.4H, m), 3.78 (2.4H, s), 3.90 (0.6H, s), 3.94-4.10 (1.6H, m), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.91 (1H, s), 7.11 (0.8H, t, J = 6.3 Hz), 7.30-7.36 (1H, m), 7.48 (0.8H, s), 7.56-7.83 (3.2H, m), 8.06-8.16 (1H, m), 8.62 (0.2H, d, J = 5.1 Hz)。

実施例 5 2

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[エチル(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]安息香酸

- 20 実施例 9 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[エチル(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 60%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.06-1.36 (18H, m), 2.20 (1H, t, J = 16.9 Hz), 2.31 (1H, t, J = 16.9 Hz), 2.62 (2H, s), 3.67-3.84 (1H, m), 3.87-4.04 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 6.8 Hz), 6.80 (1H, s), 7.24-7.30 (2.6H, m), 7.45-8.15 (4.2H, m), 8.64 (0.2H, d, J = 5.0 Hz)。

実施例 5 3

2-(アセチルエチルアミノ)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル塩酸塩

実施例 1 7 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ

-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(エチルアミノ)安息香酸 メチルエステルから表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化して表題化合物を得た。収率 88%。

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.92-1.05 (3H, m), 1.17 (6H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.48 (6H, s), 1.74 (2.25H, s), 2.12 (1H, d, J = 16.0 Hz), 2.16 (0.75H, s), 2.22 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.16 (2H, s), 3.30-3.55 (1.5H, br), 3.70-3.90 (0.5H, br), 3.82 (0.75H, s), 3.87 (2.25H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.09 (1H, s), 7.58 (0.25H, s), 7.51 (0.25H, d, J = 7.8 Hz), 7.74 (0.75H, s), 7.76 (0.75H, d, J = 7.8 Hz), 8.06 (0.25H, d, J = 7.8 Hz), 8.14 (0.75H, d, J = 7.8 Hz)。

実施例 5 4

2-(アセチルエチルアミノ)-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸

- 15 実施例 1 2 と同様の方法により 2-(アセチルエチルアミノ)-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 71%。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.85-1.10 (3H, br), 1.31 (6H, s), 1.46-1.52 (12H, m), 2.19 (2H, s), 2.91 (2H, br s), 3.25-3.45 (1H, br), 3.65-4.10 (1H, br), 4.24 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.20-6.40 (1H, br), 6.68 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

実施例 5 5

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩

- 25 実施例 9 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステルから表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 53%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.27 (6H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.43 (6H, s), 2.40 (2H, s), 3.15 (2H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.08 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz)。

実施例 5 6

- 5 2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (691 mg, 1.55 mmol) の 1,2-ジメ
トキシエタン (5 mL) 懸濁液にメチルアミン塩酸塩 (145 mg, 2.15 mmol)、シア
10 ノホスホン酸ジエチル (0.24 mL, 1.58 mmol)、トリエチルアミン (0.90 mL, 6.48
mmol) を加え、80 °C で 7 時間攪拌した。冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エ
チルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸
ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後 1:2) に供し、表題化合物 (254
15 mg、収率 39%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.35
(2H, s), 2.65 (2H, s), 2.97 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz),
5.56 (2H, br s), 6.28-6.38 (1H, br), 6.58 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz), 6.59
20 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.1 Hz)。

実施例 5 7

2-(ベンゾイルアミノ)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメ
チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
25 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド (122 mg, 0.289 mmol) の
テトラヒドロフラン (1 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (0.044 mL, 0.318 mmol)、
ベンゾイルクロリド (0.037 mL, 0.318 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。
反応混合物に氷水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 2 回抽出し
た。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾

乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後 1:2）に供し、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物（77 mg、収率 51%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (12H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.28 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.12 (3H, d, J = 4.6 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.59 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.30-7.45 (4H, m), 7.70-7.85 (1H, br), 7.88-7.92 (2H, m), 8.92 (1H, s), 12.26 (1H, s)。

実施例 5 8

N-[5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(メチルアミノ)カルボニル]フェニル]-2-ピリジンカルボキサミド

実施例 1 3 と同様の方法により 2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミドおよびピコリン酸クロリド塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 64%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.29 (2H, br s), 2.68 (2H, s), 3.11 (3H, d, J = 4.8 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.59 (1H, s), 6.85-6.95 (1H, br), 7.03 (1H, dd, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 7.7, 4.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.78-7.87 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.65 (1H, d, J = 4.6 Hz), 8.95 (1H, s)。

20 実施例 5 9

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチル-2-[(1-メチルエチリデン)アミノ]ベンズアミド塩酸塩

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド (352 mg, 0.835 mmol) を酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、残渣にアセトンを加えて加熱、減圧濃縮し、表題化合物 (378 mg、収率 91%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.33-1.48 (15H, m), 2.34 (2H, s), 2.96 (3H, s), 3.09 (1H, d, J = 16.4 Hz), 3.21 (1H, d, J = 16.4 Hz), 4.23

(2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.82 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz)。

実施例 6 0

5 N-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン エチルエステル

実施例 5 6 と同様の方法によりグリシンエチルエステル塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 59%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23-1.36 (15H, m), 1.46 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.37 (2H, s), 2.65 (2H, s), 4.12-4.26 (4H, m), 4.27 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.60 (2H, br s),
10 6.58 (1H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.2$ Hz)。

実施例 6 1

15 N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)-2-[(4-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]グリシン
エチルエステル

実施例 1 3 と同様の方法により N-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラ
ヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グ
リシン エチルエステルおよびイソニコチン酸クロリド塩酸塩を用いて表題化合
物を得た。収率 74%。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.32 (2H, br s), 2.69 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.30 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.60 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.74-7.76 (3H, m), 8.71-8.73 (2H, m), 8.84 (1H, d, $J = 1.5$ Hz)。

25 実施例 6 2

N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]グリシン
エチルエステル

実施例 1 3 と同様の方法により N-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラ

ヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン エチルエステルおよびピコリン酸クロリド塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 80%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.47
5 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.36 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz),
4.23-4.34 (4H, m), 6.60 (1H, s), 6.93 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.18 (1H, dd, J
= 8.1, 1.8 Hz), 7.45 (1H, ddd, J = 7.7, 4.8, 1.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.1),
7.87 (1H, td, J = 7.7, 1.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.73 (1H, d, J =
4.8), 8.97 (1H, d, J = 1.4 Hz)。

10 実施例 6 3

N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]グリシン

実施例 1 2 と同様の方法により N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ
-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカ
15 ルボニル)アミノ]ベンゾイル]グリシン エチルエステルから表題化合物を得た。
収率 82%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (6H, s), 1.49 (6H, s), 1.49 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.14
(1H, d, J = 17.8 Hz), 2.52 (1H, d, J = 17.8 Hz), 2.75-3.10 (2H, br), 3.95
(2H, d, J = 4.8 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.66 (1H, s), 7.34-7.41 (2H,
20 m), 7.77-7.96 (3H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.66 (1H, d, J = 4.4 Hz),
8.95 (1H, s)。

実施例 6 4

N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)-2-[(3-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]グリシン

25 エチルエステル

実施例 1 3 と同様の方法により N-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラ
ヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グ
リシン エチルエステルおよびニコチン酸クロリド塩酸塩を用いて表題化合物を
得た。収率 78%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.34 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.35 (2H, br s), 2.69 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.26-4.33 (4H, m), 6.60 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.28-7.35 (1H, br), 7.38 (1H, dd, J = 8.1, 4.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 8.73 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.87 (1H, s), 9.23 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

実施例 6 5

N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(3-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]グリシン

10 実施例 1 2 と同様の方法により N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(3-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]グリシン エチルエステルを用いて表題化合物を得た。収率 49%。

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (6H, s), 1.49 (6H, s), 1.49 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.22-2.53 (2H, br), 2.91 (2H, s), 3.78 (2H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.67 (1H, s), 6.95-7.35 (1H, br), 7.26-7.40 (2H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.21-8.26 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.91 (1H, s), 9.24 (1H, s)。

実施例 6 6

20 N-[2-(ベンゾイルアミノ)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン エチルエステル

実施例 5 7 と同様の方法により N-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン エチルエステルを用いて表題化合物を得た。収率 80%。

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29-1.35 (15H, m), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.34 (2H, br s), 2.69 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.28 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.59 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.41-7.52 (4H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.91 (1H, s)。

実施例 6 7

N-[2-(ベンゾイルアミノ)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン

実施例 12 と同様の方法により N-[2-(ベンゾイルアミノ)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン エチルエステルを用いて表題化合物を得た。収率 91%。
5 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.34 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.42 (2H, br s), 2.65 (2H, s), 4.00 (2H, d, J = 4.0 Hz), 4.10 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.81 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56-7.64 (3H, m), 7.89-7.95 (3H, m), 8.70 (1H, s), 9.37 (1H, t, J = 4.0 Hz)。

10 実施例 68

N-[2-[[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン エチルエステル

実施例 15 と同様の方法により N-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン エチルエステルおよび 4-(アセトアミド)安息香酸を用いて表題化合物を得た。収率 43%。

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.25 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.11 (3H, s), 3.16 (3H, s), 20 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.25-4.36 (2H, br), 6.60 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.69 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 10.68 (1H, d, J = 4.6 Hz)。

実施例 69

8-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-1,4-ベンズジアゼピン-2,5-ジオン

25 実施例 56 と同様の方法によりサルコシンメチルエステル塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 76%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.34 (6H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.28 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.29 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz),

6.61 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.98 (1H, s)。

実施例 7 0

5 N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]ベンゾイル]グリシン エチルエステル

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]安息香酸 (810 mg, 1.62 mmol)、グリシンエチルエステル塩酸塩 (249 mg, 1.79 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾ
10 トリアゾール-水合物 (274 mg, 1.79 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (404 mg, 2.11 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラム
15 クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) に供し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (713 mg、収率 75%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.26 (2H, s), 2.65 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.38 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.57 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.71 (1H, s), 7.19-7.35 (5H, m), 7.45 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.03 (1H, t, $J = 5.4$ Hz)。
20

実施例 7 1

N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]ベンゾイル]グリシン

25 実施例 9 と同様の方法により N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]ベンゾイル]グリシン エチルエステルから表題化合物を得た。収率 85%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (6H, s), 1.46-1.53 (9H, m), 2.16 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.31 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.91 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.01 (1H, d, $J = 13.2$

Hz), 3.77 (2H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.23 (2H, s), 6.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.66 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.17-7.37 (5H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.27 (1H, br s)。

実施例 7 2

- 5 N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]ベンズアミド塩酸塩

- 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]安息香酸 (301 mg, 0.604 mmol)、
10 グリシンアミド塩酸塩 (73 mg, 0.664 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (102 mg, 0.664 mmol) およびトリエチルアミン (0.093 mL, 0.664 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (151 mg, 0.785 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフラン
15 ン混合液で 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルの後酢酸エチル/メタノール 50:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物 (237 mg、収率 66%) を得た。

- 20 非晶質。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.43 (6H, s), 2.20 (1H, d, J = 17.0 Hz), 2.34 (1H, d, J = 17.0 Hz), 3.13 (2H, s), 3.80 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.82 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.43 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.06 (2H, s), 7.25-7.35 (5H, m), 7.48 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.86 (1H, t, J = 5.4 Hz)。

実施例 7 3

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]ベンズアミド

実施例 10 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]安息香酸から表題化合物を得た。収率 74%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.26 (2H, s), 2.65 (2H, s), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.40 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.45-6.10 (2H, br), 6.56 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 6.57 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.23-7.40 (6H, m), 8.29 (1H, t, J = 5.4 Hz)。

実施例 7 4

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]ベンゾニトリル

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]ベンズアミド (2.97 g, 5.96 mmol) のクロロホルム (20 mL) 溶液にオキシ塩化リン (2.78 mL, 29.8 mmol) を加え、85℃ で 1 時間攪拌した。冷後、反応混合物を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた結晶をヘキサンで洗浄し、表題化合物 (2.57 g、収率 90%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.26 (6H, s), 1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.21 (2H, s), 2.66 (2H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.43 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.97 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.58 (1H, s), 6.70 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.30-7.38 (5H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

実施例 7 5

N-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]-2-メチルアラニン エチルエステル、実施例 7 2 と同様の方法により 2-アミノイソ酪酸エチル塩酸塩を用いて表題化合物を得た。収率 32%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.35 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.70 (6H, s), 2.39 (2H, s), 2.65 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.53 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.62 (1H,

dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

実施例 7 6

N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]ベンゾイル]-2-メチルアラニン

5 エチルエステル塩酸塩

実施例 7 5 において、同時に得られた表題化合物の遊離塩基を酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して表題化合物を得た。収率 11%。

非晶質。

- 10 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.08 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.19 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.42 (6H, s), 1.47 (6H, s), 2.07 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 2.27 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.13 (2H, s), 4.03 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.23 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.43 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.20-7.40 (5H, m), 7.87 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.24 (1H, br s), 8.76
15 (1H, s)。

実施例 7 7

N-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]-2-メチルアラニン

- 20 N-[[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]-2-メチルアラニン エチルエステル (299 mg, 0.573 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後残渣に水を加え、5 M 塩酸を用いて中和、ジエチルエーテルを加えて結晶化させて表題化合物 (73 mg, 収率 26%) を得た。

- 25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (6H, s), 1.48 (6H, s), 1.48 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.60 (6H, s), 2.37 (2H, s), 2.90 (2H, br s), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.00-5.50 (2H, br s), 6.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.64 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.42 (1H, s)。

実施例 7 8

N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]-2-メチルアラニン エチルエステル

実施例 13 と同様の方法により N-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラ
5 ヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]-2-
メチルアラニン エチルエステルおよびピコリン酸クロリド塩酸塩を用いて表題
化合物を得た。収率 71%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.47
(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.74 (6H, s), 2.38 (2H, br s), 2.67 (2H, s), 4.16-4.26
10 (4H, m), 6.60 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.43-7.47 (1H,
m), 7.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.83-7.89 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 7.8 Hz),
8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.89 (1H, s)。

実施例 79

N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
15 ソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]-2-メチ
ルアラニン塩酸塩

実施例 12 と同様の方法により N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ
-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカ
ルボニル)アミノ]ベンゾイル]-2-メチルアラニン エチルエステルを用いて表題
20 化合物を得た。収率 49%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.48-1.55 (6H, m), 1.68 (6H,
s), 1.86 (3H, s), 2.26 (1H, d, J = 16.7 Hz), 2.71 (1H, d, J = 16.7 Hz), 2.82
(1H, d, J = 17.0 Hz), 3.27 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.0 Hz),
6.71 (1H, s), 7.42-7.52 (1H, m), 7.75-8.02 (4H, m), 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz),
25 8.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.89 (1H, s)。

実施例 80

N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ
ソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]ベンゾイル]-2-メチルアラニ
ン塩酸塩

実施例 9 と同様の方法により N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]ベンゾイル]-2-メチルアラニン エチルエステル塩酸塩から表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物を得た。収率 73%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.43 (6H, s), 1.47 (6H, s), 2.21 (1H, d, J = 17.6 Hz), 2.36 (1H, d, J = 17.6 Hz), 3.13 (2H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.43 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.25-7.40 (6H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.36 (1H, br s), 8.61 (1H, s)。

実施例 8 1

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステル塩酸塩

実施例 2 と同様の方法により 4-シアノ-2-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 38%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.25 (6H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.44 (6H, s), 2.30 (2H, s), 3.14 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.08 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.0 Hz), 10.86 (1H, s)。

実施例 8 2

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(フェニルメトキシ)安息香酸 メチルエステル塩酸塩

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステル塩酸塩 (614 mg, 1.33 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液にカリウム tert-ブトキシド (313 mg, 2.79 mmol)、ベンジルブロミド (0.17 mL, 1.47 mmol) を加え、室温で 2 時間、50 °C で 2 時間攪拌した。カリウム tert-ブトキシド (149 mg, 1.33 mmol)、ベンジルブロミド (0.16 mL, 1.33 mmol) を追加し、室温で 2 時間攪拌した。反

応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1）に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物（271 mg、収率 37%）を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.46 (6H, s), 2.24 (2H, s), 3.14 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.23 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.34–7.52 (5H, m), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

実施例 8 3

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(フェニルメトキシ)安息香酸塩酸塩

実施例 9 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(フェニルメトキシ)安息香酸メチルエステル塩酸塩から表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して表題化合物を得た。収率 85%。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, s), 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.45 (6H, s), 2.26 (2H, s), 3.15 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.28 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.20–7.53 (7H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

実施例 8 4

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-メトキシフェニル]-2-プロペン酸 メチルエステル

(方法 1)

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-α-(1-メチルエチル)-5-ベンゾフラ

ンメタノール (799 mg, 3.02 mmol) および (E)-3-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-2-プロペン酸 メチルエステル (547 mg, 2.52 mmol) のトルエン (3.5 mL) および酢酸 (2 mL) 溶液に濃硫酸 (0.34 mL, 6.30 mmol) を加え、70 °C で 2 時間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、ジイソプロピルエーテルで洗浄、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (376 mg、収率 32%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.29 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.57 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.61 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 16.2 Hz)。

(方法 2)

(E)-3-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-2-プロペン酸メチルエステル (800 mg) を酢酸メチル (8 ml) に懸濁させ、トリフルオロメタンスルホン酸 (3.25 ml) を滴下した。ついで 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (1.95 g) の酢酸メチル (22 ml) 溶液を 60°C 付近でゆっくり滴下した。60°C 付近で 1 時間攪拌した。氷冷し 25% アンモニア水 (6 ml) を滴下した。トルエン、水を追加し分液した。有機層を水洗した。有機層を 1M 塩酸で 3 回抽出した。有機層にジイソプロピルエーテルを追加しさらに 1M 塩酸で抽出した。水層を合わせ、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層に炭酸水素ナトリウムを加えアルカリ性にした。酢酸エチルで抽出した。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルクロマトグラフィーに付し (20 g)、ヘキサン/酢酸エチル=5/1 で溶出し表題化合物を得た (1.45 g、収率 85%)。

実施例 85

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-メトキシフェニル]-2-プロペン酸

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-メトキシフェニル]-2-プロペン酸 メチルエス
テル (277 mg, 0.598 mmol) のメタノール (2 mL) 懸濁液に 5 M 水酸化ナトリウ
ム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 1 時間、50 °C で 30 分間攪拌した。冷後、
5 メタノールを減圧留去し、残渣に水を加えてジイソプロピルエーテルで洗浄した。
水層を 5 M 塩酸を用いて pH 4.5 とし、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合液
で 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、
アセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (240 mg, 収率
89%) を得た。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (6H, s), 1.38 (6H, s), 1.48 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.30
(2H, s), 2.78 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.48 (1H, d,
 $J = 16.2$ Hz), 6.64 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.50 (1H,
d, $J = 7.9$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 16.2$ Hz)。

実施例 8 6

- 15 (E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-ヒドロキシフェニル]-2-プロペン酸 メチルエ
ステル

実施例 8 4 と同様の方法により (E)-3-[4-シアノ-2-(フェニルメトキシ)フェニ
ル]-2-プロペン酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 22%。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (12H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.25 (2H, s), 2.78
(2H, br s), 3.77 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.34 (1H, d, $J = 16.1$
Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 6.60 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J = 1.4$ Hz),
7.16 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 16.1$ Hz)。

実施例 8 7

- 25 (E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-プロペン酸
メチルエステル塩酸塩

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-ヒドロキシフェニル]-2-プロペン酸 メチルエ

5 ステル (283 mg, 0.630 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 溶液に炭酸カリウム (96 mg, 0.692 mmol) およびベンジルブロミド (0.082 mL, 0.692 mmol) を加え、60 °C で 4 時間攪拌した。冷後、反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗

10 浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1 の後 7:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して表題化合物 (224 mg、収率 62%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.24 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.45 (6H, s), 2.28 (2H, s), 3.14 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 6.8 Hz), 5.29 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.09 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.30-7.56 (6H, m), 7.95 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.2 Hz)。

実施例 8 8

15 (E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-プロペン酸

実施例 9 と同様の方法により (E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-プロペン酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 63%。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (12H, s), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.21 (2H, s), 2.72 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.16 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.61 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (1H, s), 7.29-7.43 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 16.2 Hz)。

実施例 8 9

25 5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(フェニルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

4-プロモフタル酸無水物 (854 mg, 1.72 mmol) の 28% ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (8 mL) およびテトラヒドロフラン (8 mL) 懸濁液を 10 分間加熱還流した。冷後、析出した 4-プロモ-1,2-ベンゼンジカルボン酸 2-メチルエステル 1-ナトリウム塩および 4-プロモ-1,2-ベンゼンジカルボン酸 1-メチルエス

テル 2-ナトリウム塩の 1:1 混合物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣に氷水を加え、2 M 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから

5 結晶化させて 4-プロモ-1,2-ベンゼンジカルボン酸 1-メチルエステルおよび 4-プロモ-1,2-ベンゼンジカルボン酸 2-メチルエステルの 1:1 混合物 (1.16 g、収率 20%) を得た。また、母液を濃縮して同混合物 (1.63 g、収率 29%) を油状物として得た。前述したナトリウム塩の混合物を水に溶解させ、2 M 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム

10 水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、4-プロモ-1,2-ベンゼンジカルボン酸 1-メチルエステルおよび 4-プロモ-1,2-ベンゼンジカルボン酸 2-メチルエステルの 1:1 混合物 (1.41 g、収率 25%) を得た。得られたプロモ体の混合物 (210 mg, 0.811 mmol)、シアン化亜鉛 (52 mg, 0.446 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (19 mg, 0.0162 mmol) のト

15 ルエン (1.6 mL) および N-メチル-2-ピロリドン (0.4 mL) 懸濁液を、100 °C で 8 時間攪拌した。冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をトルエン (1.5 mL) および酢酸 (1 mL) に溶解させ、

20 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (214 mg, 0.811 mmol)、濃硫酸 (0.11 mL, 2.03 mmol) を加えて 80 °C で 2 時間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、ジイソプロピルエーテルで洗浄、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、

25 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1,2-ベンゼンジカルボン酸 1-メチルエステルおよび 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1,2-ベンゼンジカルボン酸 2-メチルエステルの 1:1 混合物を含む粗生成物 (130 mg) を得た。このものを精製すること無く (120 mg) N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、ベンジルアミン (43 mg, 0.399 mmol)、1-

ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (65 mg, 0.426 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (92 mg, 0.478 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、表題化合物 (26 mg、収率 1.8%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.16 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.87 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.28–7.38 (3H, m), 7.46 (2H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.6, 1.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.3 Hz)。

実施例 90

5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-α-(1-メチルエチル)-5-ベンゾフラン
15 ンメタノール (17.4 g, 65.9 mmol) および 2,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-1H-イソインドール-5-カルボニトリル (6.30 g, 35.8 mmol) のトルエン (40 mL) および酢酸 (25 mL) 溶液に氷冷下濃硫酸 (9.46 mL, 55.0 mmol) を加え、80 °C で 30 分間攪拌した。エタノールを滴下し、同温下 30 分間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、ジイソプロピルエーテルで洗浄、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層から 1 M 塩酸で 3 回抽出し、合わせた水層を炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取することによって除去した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 2:1) に供し、得られた結晶をヘキサンで洗浄して表題化合物 (3.60 g、収率 16%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.16 (2H, s), 2.70 (2H, s), 4.20 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.64 (1H, s), 7.79 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 7.8, 0.9 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.5, 0.9

Hz), 7.98 (1H, s)。

実施例 9 1

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1,2-ベンゼンジカルボン酸 ジエチルエステル塩酸塩

- 5 実施例 9 0 において、実施例化合物の洗液を減圧濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1）に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチルーヘキサンから結晶化させて表題化合物の塩酸塩（227 mg、収率 0.78%）を得た。

- 10 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.25-1.44 (21H, m), 2.17 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 2.28 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 3.13 (2H, s), 4.19-4.40 (6H, m), 7.08 (1H, s), 7.88-8.01 (3H, m)。

実施例 9 2

- 15 5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-メチル-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

実施例 8 2 と同様の方法により 5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンとヨードメタンから表題化合物を得た。収率 71%。

- 20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.47 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.16 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.21 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.63 (1H, s), 7.75 (1H, dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 1.4, 0.8$ Hz)。

実施例 9 3

- 25 [[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メトキシ]酢酸 メチルエステル

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (6.80 g, 25.7 mmol) および [(4-シアノフェニル)メトキシ]酢酸メチルエステル (4.40 g, 21.4 mmol) のトルエン (24 mL) および酢酸 (14 mL) 溶液に濃硫酸 (2.85 mL, 111 mmol) を加え、80 °C で 1.5 時間攪拌した。メタノ

ール (10.8 mL) を滴下し、70 °C で 30 分間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、ジイソプロピルエーテルで洗浄、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 1:1) に供し、表題化合物 (1.18 g、収率 12%) を得た。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.21 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.69 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.39 (4H, s)。

別途合成法

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンメタノール (580 mg、1.53 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液を氷冷した後に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (61 mg、1.68 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。これにプロモ酢酸メチル (0.16 mL、1.68 mmol) を加え、混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 1:1) に供し、表題化合物 (179 mg、収率 26%) を得た。

実施例 9 4

[[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メトキシ]酢酸 メチルエステル塩酸塩

[[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メトキシ]酢酸 メチルエステル (179 mg、0.396 mmol) を酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、表題化合物 (123 mg、収率 64%) を非晶質として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.23 (6H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.44 (6H, s), 2.21 (2H, s), 3.14 (2H, s), 3.69 (3H, s), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.27 (2H, s),

4.71 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.58-7.65 (4H, m)。

実施例 9 5

[[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メトキシ]酢酸塩酸塩

- 5 [[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メトキシ]酢酸 メチルエステル (660 mg, 1.46 mmol) のメタノール (8 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。メタノールを減圧留去した後、残渣に水を加えてジイソプロピルエーテルで洗浄、5 M 塩酸を用いて酸性とした。アセトンを加え、
- 10 不溶物をろ過によって除去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をアセトン-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (594 mg, 収率 86%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.24 (6H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.43 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.14 (2H, s), 4.15 (2H, s), 4.23 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.70 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.61 (4H, s)。

15 実施例 9 6

N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン エチルエステル

- 実施例 7 2 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩および
- 20 グリシンエチルエステル塩酸塩から表題化合物を得た。収率 68%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.18 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.23-4.33 (4H, m), 6.61 (1H, s), 6.70 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)。

25 実施例 9 7

N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン塩酸塩

実施例 9 5 と同様の方法により N-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾイル]グリシン

エチルエステルから表題化合物を得た。収率 94%。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.45 (6H, s), 2.21 (2H, s), 3.16 (2H, s), 3.98 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz),
5 7.09 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.24 (1H, t, J = 5.8 Hz)。

実施例 9 8

5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-((E)-3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)安息香酸 メチルエ
10 ステル

実施例 9 0 と同様の方法により 5-シアノ-2-((E)-3-メトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 4%。

実施例 9 9

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
15 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-プロペン酸

実施例 9 8 において、同時に表題化合物を得た。収率 14%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.48 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.23 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.35 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.63 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.0
20 Hz), 8.01 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 16.0 Hz)。

実施例 1 0 0

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-プロペン酸 メチルエステル

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-α-(1-メチルエチル)-5-ベンゾフラン
25 ンメタノール (0.780 g, 2.94 mmol)、(E)-3-(4-シアノフェニル)-2-プロペン酸
メチルエステル (0.500 g, 2.67 mmol) の酢酸 (4.4 mL) - トルエン (5 mL) 溶液
に濃硫酸 (0.37 mL) を滴下し、混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。室温に戻し
た反応液に水を加え、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を氷冷した後
に濃アンモニア水で塩基性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、

減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 1:1）で精製し、表題化合物（0.480 g、収率 41%）を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.23 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.18 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.49 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.61 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.73 (1H, d, J=15.8 Hz)。

実施例 101

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-プロペン酸

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-プロペン酸 メチルエステルのメタノ
ール (5 mL) 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、混合物を室温
で 4 時間攪拌した。反応液に 2 M 塩酸 (5 mL) を加えた後、析出した結晶をろ
取した。これを水およびジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥した。メタ
ノール-酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.610 g、収率 70%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.33 (3H, t, J=6.8 Hz), 2.25 (2H, s), 2.61 (2H, s), 4.09 (2H, q, J=6.8 Hz), 6.54 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.78 (1H, s), 7.31-7.42 (3H, m), 7.61 (2H, d, J=8.0 Hz)。

20 実施例 102

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-メチルフェニル]-2-プロペン酸 メチルエステ
ル

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-α-(1-メチルエチル)-5-ベンゾフラ
ンメタノール (635 mg、2.40 mmol) および (E)-3-(4-シアノ-2-メチルフェニ
ル)-2-プロペン酸 メチルエステル (403 mg、2.00 mmol) のトルエン (3 mL) お
よび酢酸 (1.5 mL) 懸濁液に、濃硫酸 (0.29 mL、5.4 mmol) を滴下し、85 °C で
1.5 時間攪拌した。反応混合物を 65 °C に冷却し、メタノール (1.2 mL) を滴下、
同温で 1 時間攪拌した。放冷後、炭酸水素ナトリウム (1.4 g、17 mmol) に滴下

し、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 2:1）に供し、表題化合物（385 mg、収率 43%）を得た。

非晶質。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.47 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.25 (2H, s), 2.46 (3H, s), 2.66 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.61 (1H, s), 7.21-7.29 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 15.9$ Hz)。

実施例 103

- 10 (E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-メチルフェニル]-2-プロペン酸

- (E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-メチルフェニル]-2-プロペン酸 メチルエステル (279 mg, 0.623 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.24 mL, 1.2 mmol) を加え、室温で 1.5 時間、50 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸 (1.2 mL, 1.2 mmol) を加え、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して表題化合物 (257 mg、収率 95%) を得た。

非晶質。

- 20 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.14 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.27 (2H, s), 2.42 (3H, s), 2.62 (2H, s), 4.09 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.79 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.26 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 15.9$ Hz)。

実施例 104

- 25 (E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-メチル-2-プロペン酸 エチルエステル

2-ホスホノプロピオン酸トリエチル (4.05 g, 17.0 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (66% 油分散物) (0.62 g, 17 mmol) を

加え、同温で 15 分間攪拌した。これに 4-シアノベンズアルデヒド (1.86 g, 14.2 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。得られた混合物に、別途、2-ホスホノプロピオン酸トリエチル (0.81 g, 3.4 mmol)、水素化ナトリウム (66% 油分散物) (0.12 g, 3.3 mmol) およびテトラヒドロフラン (3 mL) から同様に調製した溶液
5 を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 100:1 の後 5:1) に供し、(E)-3-(4-シアノフェニル)-2-メチル-2-プロペン酸 エチルエステルを含む半固体状物 (3.09 g) を得た。

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.10 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.29 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.64-7.66 (1H, m), 7.69 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

このもの (972 mg) と 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ペンゾフランメタノール (1.43 g, 5.41 mmol) をトルエン (7 mL) および酢酸 (3.5 mL) に懸濁し、濃硫酸 (0.66 mL, 12 mmol) を滴下した。得られた混合物を 85 $^{\circ}\text{C}$ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物にエタノール (5 mL) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。放冷後、炭酸水素ナトリウム (3.12 g, 37.1 mmol) に滴下し、水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。
15 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1 のあと 5:1) に供し、ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (734 mg、収率 35%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.36 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.47 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.13 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.22 (2H, s), 2.67 (2H, s),
25 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.61 (1H, s), 7.43 (4H, s), 7.72 (1H, q, $J = 1.5$ Hz)。

実施例 105

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-メチル-2-プロペン酸

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-メチル-2-プロペン酸 エチルエステ
ル (300 mg、0.65 mmol) のエタノール (1.5 mL) 懸濁液に 5 M 水酸化ナトリウ
ム水溶液 (0.26 mL、1.3 mmol) を加え、50 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物
5 に氷冷下 1 M 塩酸 (1.3 mL、1.3 mmol) を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。
合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、
ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して表題
化合物 (190 mg、収率 67%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.33 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.07
10 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.62 (2H, s), 4.09 (2H, q, J = 6.8 Hz), 6.79 (1H, s),
7.40 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.64 (1H, s), 12.57 (1H,
br s)。

実施例 106

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
15 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ブテン酸 エチルエステル

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフラ
ンメタノール (793 mg、3.00 mmol) および (E)-3-(4-シアノフェニル)-2-ブテン
酸 エチルエステル (538 mg、2.50 mmol) をトルエン (4 mL) および酢酸 (2 mL)
に懸濁し、濃硫酸 (0.37 mL、6.9 mmol) を滴下、85 °C で 1.5 時間攪拌した。反
20 応混合物にエタノール (3 mL) を滴下し、同温で 2 時間攪拌した。放冷後、炭酸
水素ナトリウム (1.75 g、20.8 mmol) に滴下し、水を加え、酢酸エチルで 2 回抽
出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、減圧濃縮
した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1
のあと 2:1) に供し、表題化合物 (413 mg、収率 36%) を得た。

25 非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.47
(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.23 (2H, s), 2.59 (3H, d, J = 1.4 Hz), 2.67 (2H, s),
4.14-4.23 (2H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.19 (1H, q, J = 1.4 Hz), 6.61
(1H, s), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.6 Hz)。

実施例 107

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ブテン酸

- (E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
5 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ブテン酸 エチルエステル (206 mg,
0.446 mmol) のエタノール (1.5 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.18
mL, 0.90 mmol) を加え、室温で 4 時間、50 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物
を放冷し、1 M 塩酸 (0.90 mL, 0.90 mmol) を加え、クロロホルムで 2 回抽出し
た。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾
10 燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンから
結晶化させて表題化合物 (40 mg, 収率 21%) を得た。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.25
(2H, s), 2.50-2.53 (3H, m), 2.61 (2H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.18-6.21
(1H, m), 6.79 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz),
15 12.20-12.40 (1H, br)。

実施例 108

(Z)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ブテン酸 エチルエステル

- 実施例 106 と同様の方法により (Z)-3-(4-シアノフェニル)-2-ブテン酸 エ
20 チルエステルを用いて表題化合物を得た。収率 29%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 1.46
(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.16 (3H, d, J = 1.3 Hz), 2.28 (2H, s), 2.67 (2H, s),
4.02 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.92 (1H, q, J = 1.3 Hz),
6.59 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (2H, q, J = 8.4 Hz)。

25 実施例 109

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキ
ノリン-1-イル)ベンゼンプロパン酸 エチルエステル

(E)-3-(4-シアノフェニル)-2-プロパン酸 エチルエステル (8.04 g, 40.0 mmol)
の酢酸エチル (40 mL) 溶液に 10% パラジウム/炭素 (50% 含水品) (0.80 g) を

加え、水素雰囲気下室温で 80 分攪拌した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮して 4-シアノベンゼンプロパン酸 エチルエステルを含む油状物 (8.36 g) を得た。

これと 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (10.6 g, 40.1 mmol) をトルエン (40 mL) および酢酸 (20 mL) に溶解し、濃硫酸 (5.9 mL, 0.11 mol) を滴下した。得られた混合物を 85 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物にエタノール (20 mL) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。放冷後、炭酸水素ナトリウム (24.5 g, 0.292 mol) に滴下し、酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 のあと 3:1) に供し、表題化合物 (3.42 g、収率 19%) を得た。

油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.31 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.19 (2H, s), 2.61 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.65 (2H, s), 2.98 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.59 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

実施例 110

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)ベンゼンプロパン酸

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-*h*]イソキノリン-1-イル)ベンゼンプロパン酸 エチルエステル (450 mg, 1.00 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.40 mL, 2.0 mmol) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下 1 M 塩酸 (2.0 mL, 2.0 mmol) を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して表題化合物 (418 mg、収率 99%) を得た。

非晶質。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.12 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.32 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.18

(2H, s), 2.55 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.61 (2H, s), 2.87 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.08 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.78 (1H, s), 7.25 (4H, s), 12.15 (1H, br s).

実施例 1 1 1

6-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2H-1,4-ベンズオキサジン-3(4H)-オン

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ペンゾフランメタノール (1.03 g, 3.90 mmol) および (2-アミノ-4-シアノフェノキシ)酢酸メチルエステル (730 mg, 3.54 mmol) のトルエン (4 mL) 懸濁液に、氷冷下濃硫酸 (0.71 mL, 13 mmol) の酢酸 (2 mL) 溶液を滴下、85 °C で 1 時間攪拌した。

10 反応混合物に水を加え、ジイソプロピルエーテルで洗浄、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水 (2 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (775 mg、収率 52%) を得た。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, br s), 1.35 (6H, s), 1.47 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.32 (2H, s), 2.66 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.62 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.91-6.98 (3H, m), 8.46 (1H, br s).

実施例 1 1 2

6-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-4-(フェニルメチル)-2H-1,4-ベンズオキサジン-3(4H)-オン

6-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2H-1,4-ベンズオキサジン-3(4H)-オン (631 mg, 1.50 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 懸濁液に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (66 mg, 1.8 mmol) を加え、室温で 40 分間攪拌した。得られた混合物にベンジ

25 ルプロミド (0.23 mL, 1.9 mmol) を加え、室温で 40 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (502 mg、収率 66%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.19 (6H, br s), 1.22 (6H, s), 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz),

1.95 (2H, br s), 2.62 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.72 (2H, s), 5.00–5.20 (2H, br), 6.57 (1H, s), 6.94 (1H, dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 7.13–7.28 (5H, m)。

実施例 1 1 3

- 5 [4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]フェノキシ]酢酸ナトリウム塩
- 6-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-4-(フェニルメチル)-2H-1,4-ベンズオキサジン-3(4H)-オン (409 mg, 0.801 mmol) のエタノール (1 mL) 懸濁液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (160 μ L, 0.800 mmol) を加え、20 時間加熱還流した。得られた混合物に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (160 μ L, 0.800 mmol) を追加し、7 時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、エタノールおよびジエチルエーテルを加えて結晶化させて表題化合物を得た。

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.06 (6H, s), 1.19 (6H, s), 1.31 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.25 (2H, s), 2.53 (2H, s), 4.05 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 4.11 (2H, s), 4.26 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.12–6.24 (1H, m), 6.40 (1H, s), 6.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.66–6.72 (2H, m), 7.16–7.37 (5H, m)。

実施例 1 1 4

- 20 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼン酢酸 メチルエステル
- 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (1067 mg, 4.04 mmol)、4-シアノベンゼン酢酸 メチルエステル (701 mg, 4.00 mmol) のトルエン (4 mL) および酢酸 (2 mL) 溶液を氷冷し、濃硫酸 (0.64 mL) を滴下した。得られた混合物を 80 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。反応混合物にメタノール (2 mL) を加え、60 $^{\circ}\text{C}$ で 45 分間攪拌した。得られた混合物を冷却し、水を加え水層を分離、有機層を水で抽出した。合わせた水層に 10% 炭酸カリウム水溶液を加え、塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性アルミナカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 2:1) に供し、ジイソ

プロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (285 mg、収率 17%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.46 (3H, t), 2.21 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.66 (2H, s), 3.68 (3H, s), 4.18 (2H, q), 6.60 (1H, s), 7.29 (2H, d), 7.35 (2H, d)。

実施例 115

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼン酢酸

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼン酢酸 メチルエステル (285 mg, 0.676 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸を加えた後、さらに pH が 4 になるまで 1 M 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (251 mg、収率 91%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (6H, br s), 1.45 (6H, s), 1.47 (3H, t), 2.14 (2H, s), 2.81 (2H, s), 3.58 (2H, s), 4.21 (2H, q), 6.63 (1H, s), 7.26 (2H, d), 7.37 (2H, d)。

実施例 116

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-α,α-ジメチルベンゼン酢酸 メチルエステル

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-α-(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (1462 mg, 5.52 mmol)、4-シアノ-α,α-ジメチルベンゼン酢酸 メチルエステル (1121 mg, 5.53 mmol) のトルエン (4 mL) および酢酸 (2 mL) 溶液を氷冷し、濃硫酸 (0.80 mL) を滴下した。得られた混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物にメタノール (2 mL) を滴下し、60 °C で 45 分間攪拌した。得られた混合物を冷却し、水を加え水層を分離、有機層を水で抽出した。合わせた水層に 10% 炭酸カリウム水溶液を加え、塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣

を塩基性アルミナカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 2:1）およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 1:1）に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物（799 mg、収率 32%）を得た。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.46 (3H, t), 1.59 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.63 (3H, s), 4.18 (2H, q), 6.60 (1H, s), 7.33 (4H, s)。

実施例 1 1 7

- 10 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)- α , α -ジメチルベンゼン酢酸

実施例 1 1 6 の塩基性アルミナカラムクロマトグラフィーにおいてメタノール/酢酸エチル(1:1) で溶出して得られた別画分をアセトン-ヘキサンから再結晶し、表題化合物（348 mg、収率 14%）を得た。

- 15 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.13 (6H, br s), 1.21 (6H, s), 1.34 (3H, t), 1.51 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.59 (2H, s), 4.09 (2H, q), 6.75 (1H, s), 7.29 (2H, d), 7.37 (2H, d)。

実施例 1 1 8

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)- α , α -ジメチルベンゼン酢酸塩酸塩水和物

- 20 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)- α , α -ジメチルベンゼン酢酸 メチルエステル (507 mg, 1.13 mmol) のメタノール (6 mL) およびテトラヒドロフラン (6 mL) の混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸を加えた後、さらに pH が 4 になるまで 1 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (366 mg、収率 66%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.23 (6H, br s), 1.40 (3H, t), 1.44 (6H, s), 1.56 (6H, s), 2.15 (2H, s), 3.13 (2H, s), 4.24 (2H, q), 7.05 (1H, s), 7.55 (2H, d),

7.61 (2H, d)。

実施例 1 1 9

4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-N, α , α -トリメチルベンゼンアセトアミド塩酸塩

- 5 4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)- α , α -ジメチルベンゼン酢酸塩酸塩水和物 (311 mg, 0.635 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (65 mg, 0.963 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・水和物 (115 mg, 0.751 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
- 10 (150 mg, 0.782 mmol) およびトリエチルアミン (0.42 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2) に供した後、塩酸塩とした。エタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、表
- 15 題化合物 (290 mg、収率 94%) を得た。

^1H NMR (フリード、 CDCl_3) δ 1.24 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.46 (3H, t), 1.60 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.66 (2H, s), 2.68 (3H, d), 4.18 (2H, q), 5.09 (1H, br s), 6.60 (1H, s), 7.37 (4H, s)。

実施例 1 2 0

- 20 4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)- α , α -ジメチルベンゼンアセトアミド

- 4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)- α , α -ジメチルベンゼン酢酸塩酸塩水和物 (306 mg, 0.624 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・アンモニウム塩 (119 mg, 0.782 mmol) の アセトニトリル (10 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (146mg, 0.762 mmol) およびトリエチルアミン (0.22 mL) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 25

(ヘキサン/酢酸エチル 1:3) に供し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、表題化合物 (242 mg、収率 89%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.46 (3H, t), 1.61 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.66 (2H, s), 4.17 (2H, q), 5.13 (1H, br s), 5.18 (1H, br s), 6.59 (1H, s), 7.36-7.43 (4H, m)。

実施例 1 2 1

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-ニトロベンゼン酢酸 メチルエステル

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフラン
10 ンメタノール (1463 mg, 5.53 mmol)、4-シアノ-2-ニトロベンゼン酢酸メチル (1103 mg, 5.00 mmol) のトルエン (6 mL) および酢酸 (3 mL) 溶液を氷冷し、濃硫酸 (0.8 mL) を滴下した。得られた混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物にメタノール (3 mL) を加え、60 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を冷却し、水を加え水層を分離し、有機層を水で抽出した。合わせた水層に 10% 炭
15 酸カリウム水溶液を加え、塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2) に供し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (898 mg、収率 38%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.34 (6H, s), 1.47 (3H, t), 2.25 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.20 (2H, q), 6.63 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 8.19 (1H, d)。

実施例 1 2 2

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-ニトロベンゼン酢酸

25 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-ニトロベンゼン酢酸 メチルエステル (618 mg, 1.32 mmol) のメタノール (6 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸 (3 mL) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた

粗結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (570 mg、収率 95%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (6H, br s), 1.26 (6H, br s), 1.35 (3H, t), 2.28 (2H, s), 2.60 (2H, s), 3.35 (2H, s), 4.05-4.21 (2H, m), 6.86 (1H, br s), 7.48-7.80 (2H, m), 7.91-8.20 (1H, m)。

実施例 1 2 3

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゼン酢酸 メチルエステル

10 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-α-(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (992 mg, 3.75 mmol)、4-シアノ-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゼン酢酸 メチルエステル (1001 mg, 3.34 mmol) のトルエン (4 mL) および酢酸 (2 mL) 溶液を氷冷し、濃硫酸 (0.54 mL) を滴下した。得られた混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物にメタノール (2 mL) を加え、60 °C で
15 2 時間攪拌した。得られた混合物を冷却し、水を加え水層を分離、有機層を水で抽出した。合わせた水層に 10% 炭酸カリウム水溶液を加え、塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供し、表題化合物 (356 mg、収率 19%) を得た。

20 非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.35 (6H, s), 1.46 (3H, t), 2.48 (2H, br s), 2.65 (2H, s), 3.68-3.81 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.18 (2H, q), 6.59 (1H, s), 7.28-7.34 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.89 (1H, dt), 8.07 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.62-8.69 (1H, m), 10.55 (1H, s)。

25 実施例 1 2 4

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゼン酢酸

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゼン酢酸 メチルエ

ステル (135 mg, 0.25 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸 (0.5 mL) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (66 mg、収率 50%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (6H, br s), 1.25 (6H, br s), 1.34 (3H, t), 2.50 (2H, br s), 2.62 (2H, s), 3.73 (2H, s), 4.10 (2H, q), 6.75 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.61-7.68 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.04 (1H, t), 8.12 (1H, d), 8.68 (1H, d), 10.54 (1H, s)。

10 実施例 1 2 5

6-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (2114 mg, 8.00 mmol)、4-シアノ-2-(トリフルオロアセチルアミノ)ベンゼン酢酸 メチルエステル (2065 mg, 7.21 mmol) のトルエン (8 mL) および酢酸 (4 mL) 溶液を氷冷し、濃硫酸 (1.2 mL) を滴下した。得られた混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物にメタノール (5 mL) を加え、60 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を冷却し、水を加え水層を分離、有機層を水で抽出した。合わせた水層に 10% 炭酸カリウム水溶液を加え、塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性アルミナカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 10:1) およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に供し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (542 mg、収率 19%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.34 (6H, s), 1.46 (3H, t), 2.30 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.56 (2H, s), 4.19 (2H, q), 6.60 (1H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 7.20 (1H, d), 8.05 (1H, br s)。

実施例 1 2 6

6-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノ

ノリン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-2H-インドール-2-オン

- 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフラン
ンメタノール (1500 mg, 5.67 mmol)、6-シアノ-1,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-2H-
インドール-2-オン (955 mg, 5.13 mmol) のトルエン (5 mL) および酢酸 (2.5 mL)
5 溶液を氷冷し、濃硫酸 (0.82 mL) を滴下した。得られた混合物を 80 °C で 85 分
間攪拌した。得られた混合物を冷却し、水を加え水層を分離、有機層を水で抽出
した。合わせた水層に 10% 炭酸カリウム水溶液を加え、塩基性とし、酢酸エチル
で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮し
た。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に供し、
10 得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 (66 mg、収率
3%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (6H, br s), 1.33 (6H, s), 1.40 (6H, s), 1.47 (3H, t),
2.28 (2H, s), 2.66 (2H, s), 4.19 (2H, q), 6.60 (1H, s), 6.99–7.05 (2H, m),
7.16 (1H, d), 7.82 (1H, s)。

15 実施例 127

(E)-3-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル
フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-プロペン酸 メチルエステル

- 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフラ
ンメタノール (2550 mg, 9.65 mmol)、3-(2-アミノ-4-シアノフェニル)-2-プロペ
ン酸 メチルエステル (1771 mg, 8.76 mmol) のトルエン (5 mL) および酢酸 (2.5
20 mL) 溶液を氷冷し、濃硫酸 (0.82 mL) を滴下した。得られた混合物を 80 °C で 85
分間攪拌した。得られた混合物を冷却し、水を加え水層を分離、有機層を水で抽
出した。合わせた水層に 10% 炭酸カリウム水溶液を加え、塩基性とし、酢酸エチ
ルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮
した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) および塩基性
25 アルミナカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4:1) に供し、得られ
た粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し表題化合物 (895 mg、収率 23%) を
得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (6H, br s), 1.34 (6H, s), 1.46 (3H, t), 2.36 (2H, s),

2.65 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.18 (2H, q), 6.39 (1H, d), 6.59 (1H, s), 6.72-6.82 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7.84 (1H, d)。

実施例 1 2 8

7-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-キノリノール

実施例 1 2 7 の塩基性アルミナカラムクロマトグラフィーにおいてメタノールで溶出して得られた別画分をメタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶し表題化合物 (43 mg、収率 1%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, br s), 1.30 (6H, s), 1.47 (3H, t), 2.22 (2H, s), 2.69 (2H, s), 4.19 (2H, q), 6.63 (1H, s), 6.71 (1H, d), 7.22 (1H, dd), 7.40 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.82 (1H, d), 11.13 (1H, br s)。

実施例 1 2 9

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]フェニル]-2-プロペン酸 メチルエステル

(E)-3-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-プロペン酸 メチルエステル (711 mg, 1.59 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (596 mg, 4.88 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液にピコリン酸クロリド塩酸塩 (481 mg, 2.70 mmol) を室温で加え 20 分間攪拌した。得られた混合物に 10% 炭酸カリウム水溶液を加え、塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (570 mg、収率 65%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.34 (6H, s), 1.46 (3H, t), 2.45 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.19 (2H, q), 6.54 (1H, d), 6.60 (1H, d), 7.24-7.33 (1H, m), 7.46-7.55 (1H, m), 7.64 (1H, d), 7.86-7.95 (1H, m), 8.00 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.66 (1H, d), 10.23 (1H, s)。

実施例 1 3 0

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]フェニ
ル]-2-プロペン酸

- (E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
5 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]フェニ
ル]-2-プロペン酸 メチルエステル (417 mg, 0.753 mmol) のメタノール (5 mL) 溶
液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。
反応液に 1 M 塩酸 (1.6 mL) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナ
トリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をメタノール
10 で懸濁し、表題化合物 (362 mg、収率 89%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (6H, br s), 1.31 (6H, br s), 1.46 (3H, t), 2.41 (2H,
br s), 2.69 (2H, s), 4.19 (2H, q), 6.41 (1H, d), 6.60 (1H, s), 7.18-7.26 (1H,
m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.70-7.82 (2H, m), 8.10-8.20 (2H, m),
8.55 (1H, d), 10.21 (1H, s)。

15 実施例 131

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(1H-インドール-2-イルカルボニル)アミノ]フ
エニル]-2-プロペン酸 メチルエステル

- インドール-2-カルボン酸 (110 mg, 0.683 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL)
20 溶液に 0 °C でオキサリルクロリド (0.07 mL) および N,N-ジメチルホルムアミ
ド (1 滴) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、再びテト
ラヒドロフラン (2 mL) に溶かし、(E)-3-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テ
トラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニ
ル]-2-プロペン酸 メチルエステル (254 mg, 0.549 mmol) およびトリエチルアミ
25 ン (0.09 mL) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に加えた。反応混合物を室温で
1 時間攪拌した。得られた混合物に 10% 炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチル
で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮し
た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に
供し、表題化合物 (305 mg、収率 94%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (6H, s), 1.35 (6H, s), 1.48 (3H, t), 2.14 (2H, s), 2.75 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.20 (2H, q), 6.44 (1H, d), 6.61 (1H, s), 7.10–7.20 (3H, m), 7.26–7.35 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.59–7.68 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.84 (1H, d), 8.85 (1H, br s), 9.65 (1H, br s)。

実施例 1 3 2

(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(1H-インドール-2-イルカルボニル)アミノ]フェニル]-2-プロペン酸

10 (E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(1H-インドール-2-イルカルボニル)アミノ]フェニル]-2-プロペン酸 メチルエステル (300 mg, 0.507 mmol) のメタノール (2 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸 (2.5 mL) を
15 加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をエタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (171 mg、収率 58%) を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.34 (6H, s), 1.45 (6H, s), 1.45 (3H, t), 2.2–2.8 (2H, m), 3.06 (2H, s), 4.26 (2H, q), 6.67 (1H, d), 6.93 (1H, s), 7.09 (1H, t), 7.26 (1H, t), 7.37 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.66 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d)。

実施例 1 3 3

(E)-3-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-プロペン酸 エチルエステル

25 実施例 9 0 と同様の方法により (E)-3-(2-アミノ-4-シアノフェニル)-2-プロペン酸 エチルエステルを用いて表題化合物を得た。収率 22%。

油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.34 (6H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.36 (2H, s), 2.65 (2H, s), 4.01 (2H, s), 4.22 (2H, q,

J = 7.0 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.39 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.59 (1H, s), 6.74-6.80 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 15.8 Hz)。

実施例 1 3 4

(E)-3-[2-[[[(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]カルボニル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-プロペン酸 エチルエステル

実施例 3 5 と同様の方法により (E)-3-[2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-プロペン酸 エチルエステルから表題化合物を得た。収率 84%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26-1.34 (18H, m), 1.46 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.27 (2H, s), 2.69 (2H, br s), 3.99-4.06 (2H, m), 4.16-4.28 (6H, m), 5.92 (1H, br s), 6.29 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.57 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (1H, s), 7.76 (1H, br s), 7.79 (1H, d, J = 15.8 Hz)。

実施例 1 3 5

(E)-3-[2-(2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-プロペン酸 メチルエステル

実施例 3 6 と同様の方法により (E)-3-[2-[[[(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ]カルボニル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-プロペン酸 エチルエステルから表題化合物を得た。収率 17%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.39 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.40 (2H, br s), 2.56 (1H, d, J = 15.3 Hz), 2.61 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.72 (3H, s), 4.04 (1H, d, J = 21.3 Hz), 4.10-4.21 (3H, m), 6.44 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.52 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.28 (1H, br s), 7.49 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz)。

実施例 1 3 6

7-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-2-オキソ-3,4(2H)-キナゾリン二酢酸 ジメチルエ

ステル塩酸塩

実施例 1 3 5 において、同時に表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して表題化合物を得た。収率 10%。

5 非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.25 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.41 (3H, s), 1.45 (3H, s), 2.10-3.25 (6H, m), 3.35 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.05-4.42 (4H, m), 5.00-5.15 (1H, m), 6.94 (0.6H, s), 7.00 (0.4H, s), 7.08 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.89 (1H, s)。

10 実施例 1 3 7

2-[(3-クロロフェニルメチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (519 mg, 1 mmol)、m-クロロベンジルブロミド (300 mg, 1.46 mmol)、炭酸カリウム (600 mg, 4.35 mmol)、ヨウ化ナトリウム (100 mg, 0.66 mmol)、を N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中で浴温 50-55 °C で 0.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷やしチオグリコール酸 (0.1 mL) を加えて 15 分間攪拌した。反応液に水/飽和塩化ナトリウム水溶液 (2:1) および酢酸エチル/ヘキサン (2:1) を加えて振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下に濃縮した。残渣をメタノールに溶解して再度減圧下に濃縮し表題化合物 (638 mg、収率 99%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.45 (3H, t), 2.14 (2H, dd), 2.65 (2H, dd), 3.75 (3H, s), 4.17 (2H, q), 4.56 (1H, d), 5.07 (1H, d), 6.59 (1H, d), 7.08-7.28 (5H, m), 7.50 (1H, dd), 8.06 (1H, dd)。

実施例 1 3 8

2-[(3-クロロフェニル)メチルアミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ

-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

- 2-[(3-クロロフェニルメチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (630 mg, 0.98 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し炭酸カリウム (500 mg, 3.62 mmol) を加えて室温で 17 時間攪拌し、更に浴温 50-55 °C で 0.5 時間攪拌し減圧下に濃縮した。残渣に、水を加えて溶解し 2 M 塩酸で pH 4-5 に調整し、酢酸エチルを加え振り混ぜ分液した。上層を食塩水で洗淨し減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1、1:1 の後ヘキサン/酢酸エチル/メタノール 3:3:1) で精製し表題化合物 (400 mg、収率 75%) を得た。

非晶質。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.45 (3H, t), 2.22 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.17 (2H, q), 4.42 (2H, d), 6.57 (1H, s), 6.60 (1H, dd), 6.67 (1H, d), 7.22-7.23 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.92 (1H, d), 8.18 (1H, t)。

実施例 139

2-[(3-クロロフェニル)メチルアミノ]-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸

- 2-[(3-クロロフェニル)メチルアミノ]-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (217 mg, 0.397 mmol) をメタノール/テトラヒドロフランの混合溶媒 (1:1、5 mL) に溶解し 4 M 水酸化リチウム水溶液 (0.4 mL) を加えて室温で 60 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し残渣に水を加えて溶解し 2 M 塩酸で pH 4-5 に調整し生じた沈殿を酢酸エチルで抽出し酢酸エチル層を水洗後減圧下に濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗淨し乾燥して表題化合物 (159 mg、収率 75%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, s), 1.47 (3H, t), 1.48 (6H, br), 2.31 (2H, br),

2.86 (2H, s), 4.20 (2H, q), 4.26 (2H, br), 6.41 (1H, d), 6.49 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.90-7.17 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.79 (1H, d), 8.75 (1H, br)。

実施例 140

5 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-キノリニルメチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (519 mg, 1 mmol)、炭酸カリウム (1.38g, 10 mmol)、ヨウ化ナトリウム (300 mg, 10.99 mmol)、を N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中で攪拌しながら 2-クロロメチルキノリン塩酸塩 (278 mg, 1.3 mmol) を加え室温で 15 時間攪拌した。反応液にチオグリコール酸 (0.1 mL) を加えて 15 分間攪拌した。反応液に水/飽和塩化ナトリウム水溶液 (2:1) および酢酸エチル/ヘキサン (2:1) を加えて振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下に濃縮した。残渣をメタノールで洗浄し乾燥して表題化合物 (639 mg、収率 97%) を得た。

融点 185-186 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.12 (3H, s), 1.26 (9H, br), 1.47 (3H, t), 2.23 (2H, br), 2.57 (1H, d), 2.70 (1H, d), 3.71 (3H, s), 4.19 (2H, q), 4.76 (1H, d), 5.48 (1H, d), 6.60 (1H, s), 7.25-7.29 (1H, m), 7.48-7.54 (3H, m), 7.61 (1H, br), 7.77 (1H, d), 7.86 (1H, br), 8.08 (1H, d), 8.12 (1H, d)。

実施例 141

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-キノリニルメチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-キノリニルメチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (550 mg, 0.863 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し炭酸カリウム (480 mg, 3.48 mmol) を加え 1 時間加熱還流し減圧下に濃縮した。残渣に、水を加えて溶解し 2 M 塩酸で pH 4-5 に調整し、酢酸エチルを加え振り混ぜ分液した。上層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し減圧下に濃縮した。残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 2:1、1:1 の後ヘキサン/酢酸エチル/メタノール 3:3:1) で精製し表題化合物 (422 mg、収率 90%) を得た。

非晶質。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.45 (3H, t), 2.24 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.17 (2H, q), 4.75 (2H, d), 6.57 (1H, s), 6.62 (1H, dd), 6.80 (1H, d), 7.44 (1H, dd), 7.52 (1H, t), 7.69-7.73 (1H, m), 7.79 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.10-8.13 (2H, m), 8.88 (1H, br)。

実施例 1 4 2

- 10 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-キノリニルメチル)アミノ]安息香酸

- 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-キノリニルメチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (250 mg, 0.444 mmol) をメタノール (4 mL) に溶解し 4 M 水酸化リチウム水溶液 (0.3 mL) を加えて 4 時間加熱還流し減圧下に濃縮した。残渣に水を加えて溶解し 2 M 塩酸で pH 4-5 に調整し生じた沈殿を酢酸エチルで抽出し酢酸エチル層を水洗後減圧下に濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し乾燥して表題化合物 (190 mg、収率 79 %) を得た。
- 15

- ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15 (6H, br), 1.44 (6H, s), 1.46 (3H, t), 2.16 (2H, br),
20 2.81 (2H, s), 4.18 (2H, q), 4.66 (2H, s), 6.48 (1H, dd), 6.58 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.43-7.47 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.97 (1H, d)。

実施例 1 4 3

- 2-[[(4-シアノフェニル) メチル] アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル
25

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (520 mg, 1 mmol) と p-シアノベンジルブロミド (200 mg, 1.72 mmol) を N,N-

ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶かし、これにヨウ化カリウム (100 mg) と炭酸カリウム (500 mg、3.61 mmol) を加え、室温で一夜攪拌したのち、ジイソプロピルエーテルで抽出、水洗、乾燥、濃縮して、シロップ状の 2-[[(4-シアノフェニル) メチル] (トリフルオロアセチル) アミノ]-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ [2, 3-h] イソキノリン-1-イル) 安息香酸 メチルエステル (730 mg) を得た。

これをメタノール (10 mL) に溶かし、炭酸カリウム (300 mg) を加え室温で一夜攪拌したのち濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで抽出、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1、4:1、1:1 の後酢酸エチル) で精製して表題化合物 (410mg、収率 76%) を得た。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.45 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.35 (2H, s), 2.63 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.17 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.52 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.57 (1H, s), 6.61–6.66 (2H, m), 7.45 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.25 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$)。

実施例 1 4 4

2-[[(4-シアノフェニル) メチル] アミノ]-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ [2, 3-h] イソキノリン-1-イル) 安息香酸

2-[[(4-シアノフェニル) メチル] アミノ]-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ [2, 3-h] イソキノリン-1-イル) 安息香酸 メチルエステル (210 mg、0.39 mmol) をメタノール (10 mL) に溶かし、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) を加えて室温で4時間攪拌し、塩酸で中和したのち、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムの後 クロロホルム/メタノール 4:1) で精製し、表題化合物 (177 mg、収率 87%) を得た。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15–1.35 (9H, br), 1.47 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.35–1.55 (3H, br), 2.00–2.40 (2H, br), 2.70–3.00 (2H, br), 4.21 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.28 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 6.61 (2H, s), 7.21 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.67 (1H, br)。

実施例 1 4 5

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]安息香酸 エチルエステル

- 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (520 mg, 1.00 mmol) と 2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (215 mg, 1.31 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、これに炭酸カリウム (550 mg, 3.97 mmol) とヨウ化カリウム (100mg) を添加し、室温で一夜攪拌した。塩酸で中和したのちジイソプロピルエーテル抽出、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後酢酸エチル)で精製し、シロップ状の 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルメチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 エチルエステル (726 mg) を得た。

- これをメタノール (10 mL) に溶かし、炭酸カリウム (300 mg) を加えて室温で一夜攪拌したのち、濃縮した。残留物に酢酸エチルを加えかき混ぜたのち、酢酸エチル溶液をシリカゲル層を通して精製し、表題化合物 (510 mg、収率 96%) を得た。

非晶質。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.42 (3H, t, J=7.2Hz), 1.45 (3H, t, J=7.2Hz), 2.27 (2H, s), 2.65 (2H, s), 4.17 (2H, q, J=7.2Hz), 4.37 (2H, q, J=7.2Hz), 4.57 (2H, d, J=5.2Hz), 6.57 (1H, s), 6.60 (1H, dd, J=8.4, 1.2Hz), 6.68 (1H, d, J=1.2Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.31 (1H, d, J=7.6Hz), 7.63 (1H, td, J=7.6, 2.0Hz), 7.95 (1H, d, J=8.4Hz), 8.60 (2H, m)。

実施例 1 4 6

- 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]安息香酸

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]安息香酸 エチルエステル (340 mg) をメタノール (6 mL) に溶かし、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) を

加え、室温で 2 時間攪拌後、メタノールを留去した。残留水溶液を塩酸で pH 7 に調節し、酢酸エチル抽出、乾燥、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、さらに MCI CHP-20P 樹脂カラム（水の後メタノール）で精製し、表題化合物（296 mg、収率 92%）を得た。

5 非晶質。

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.20 (6H, s), 1.26 (6H, s), 1.40 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.17 (2H, s), 2.82 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.54 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.55 (1H, dd, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$), 6.77 (1H, s), 7.25 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.76 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.41 (1H, m)。

10 実施例 1 4 7

4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[[[4-(メトキシカルボニル)フェニル]メチル]アミノ]安息香酸 メチルエステル

4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (520 mg、1.00 mmol) と 4-(プロモメチル)安息香酸 メチル (344 mg、1.50 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶かし、これにヨウ化カリウム (200 mg、1.20 mmol)、炭酸カリウム (450 mg、3.25 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテルと塩化ナトリウム水溶液を加えて、分液し、硫酸ナトリウムで乾燥したのち濃縮して 4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[[[4-(メトキシカルボニル)フェニル]メチル](トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステルを得た。

これをメタノール (10 mL) に溶かし、炭酸カリウム (300 mg) を加えて、室温で 5 時間攪拌したのち濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテルで抽出、乾燥、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 4:1 の後酢酸エチル）で精製して、表題化合物 (393 mg、収率 68%) を得た。
非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.44 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.20 (2H,

s), 2.63 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7.2Hz), 4.51 (2H, d, J=5.6Hz), 6.56 (1H, s), 6.57 (1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 6.65 (1H, d, J=1.6Hz), 7.41 (2H, d, J=8.4Hz), 7.92 (1H, d, J=8.0Hz), 7.98 (2H, d, J=8.4Hz), 8.23 (1H, t, J=5.6Hz)。

5 実施例 1 4 8

2-[[(4-カルボキシフェニル) メチル] アミノ]-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸

4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[[(4-(メトキシカルボニル) フェニル) メチル] アミノ]安息

- 10 香酸 メチルエステル (233 mg) をメタノール(10 mL) に溶かし、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) を加えて室温で 4 時間攪拌したのちメタノールを留去した。残留水溶液を 1 M 塩酸で pH 4 とし、析出晶を濾取、水洗、乾燥して表題化合物 (174 mg、収率 78%) を得た。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (6H, s), 1.20-1.45 (6H, m), 1.34 (3H, t, J=6.9Hz),
15 2.00-2.20 (2H, m), 2.60-3.30 (2H, br), 4.07-4.25 (2H, m), 4.60 (2H, s), 6.50-7.10 (3H, m), 7.43 (2H, d, J=8.3Hz), 7.83-8.02 (1H, m), 7.89 (2H, d, J=8.3Hz), 8.42-8.70 (1H, br), 12.50-13.30 (2H, m)。

実施例 1 4 9

- 4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[[(2-メトキシフェニル) メチル] アミノ]安息香酸 メチルエス
20 テル

実施例 1 4 7 と同様の方法により 2-メトキシベンジルクロリドを用いて表題化合物を得た。収率 90%。

非晶質。

- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.27 (6H, s), 1.44 (3H, t, J=6.8Hz), 2.23 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=6.8Hz), 4.40 (2H, d, J=5.2Hz), 6.54 (1H, d, J=7.6Hz), 6.57 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.80-6.92 (2H, m), 7.21 (1H, t, J=7.2Hz), 7.27 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.0Hz), 8.12 (1H, t, J=5.2Hz)。

実施例 1 5 0

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[[2-(2-メトキシフェニル)メチル]アミノ]安息香酸

実施例 1 4 8 と同様の方法により、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[[2-(2-メトキシフェニル)メチル]アミノ]安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 99%。
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.36 (6H, s), 1.45 (3H, t, J=7.2Hz), 2.20 (2H, s), 2.75 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.18 (2H, q, J=7.2Hz), 4.36 (2H, s), 6.45 (1H, dd, J=7.6, 1.2Hz), 6.55 (1H, d, J=1.2Hz), 6.58 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8.0Hz), 6.81 (1H, t, J=7.6Hz), 7.12-7.18 (1H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz)。

実施例 1 5 1

2-[[[1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

実施例 1 4 7 と同様の方法により、4-(クロロメチル)ビフェニルを用いて表題化合物を得た。収率 76%。

非晶質。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.44 (3H, t, J=6.8Hz), 2.28 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=6.8Hz), 4.47 (2H, d, J=5.2Hz), 6.57 (1H, s), 6.61 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 6.76 (1H, d, J=1.2Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.38-7.45 (4H, m), 7.52-7.58 (4H, m), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 8.15 (1H, t, J=5.2Hz)。

実施例 1 5 2

2-[[[1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸

実施例 1 5 2 と同様の方法により、2-[[[1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 99%。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (6H, s), 1.42–1.48 (9H, m), 2.24 (2H, s), 2.81 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.31 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.58 (2H, s), 7.25–7.55 (9H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)。

5 実施例 1 5 3

2-[[(4-クロロフェニル) メチル] アミノ]-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸

4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル
10 (520 mg, 1.00 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) に溶かし、tert-ブトキシカリウム (150 mg, 1.33 mmol) を加え、ついで p-クロロベンジルブロミド (229 mg, 1.11 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテルとリン酸二水素カリウム水溶液を加えてかき混ぜたのち分液し、ジイソプロピルエーテル層を乾燥、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロ
15 マトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 9:1 の後 4:1) で精製して、シロップ状の 2-[[(4-クロロフェニル) メチル] (トリフルオロアセチル) アミノ]-4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (250 mg) を得た。

これをメタノールに溶かし、2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて加水分解し
20 たのち 2 M 塩酸で中和し、酢酸エチル抽出して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムの後クロロホルム/メタノール 5:1) で精製し、表題化合物 (収率 27%) を得た。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.46 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.47–1.53 (6H, m),
25 2.10–2.30 (2H, m), 2.85 (2H, s), 4.13–4.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.52 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.61 (1H, br)。

実施例 1 5 4

4-(6-エトキシ-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノ

ノリン-1-イル)-2-[[4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]安息香酸

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル (520 mg, 1.00 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶かし、これに p-メトキシベンジルクロリド (210 mg, 1.34 mmol) とヨウ化カリウム (230 mg, 1.38 mmol)、炭酸カリウム (450 mg, 3.25 mmol) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液をジイソプロピルエーテルで抽出、水洗、乾燥後、濃縮して 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[[4-メトキシフェニル)メチル](トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸メチルエステルを得た。

これをメタノール (10 mL) に溶かし 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌したのち濃縮し、残留物を塩酸で pH 4 とした。析出物を濾取、水洗、乾燥して表題化合物 (287 mg、収率 54%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (6H, s), 1.37 (6H, s), 1.45 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.19 (2H, s), 2.75 (2H, s), 3.70 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.71 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.78-7.90 (1H, br)。

実施例 155

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(3-フェノキシプロピル)アミノ]安息香酸

実施例 154 と同様の方法により、3-フェノキシプロピルブロミドを用いて表題化合物を得た。収率 75%。

非晶質。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (6H, s), 1.45 (6H, s), 1.47 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.97 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.36 (2H, s), 2.80 (2H, s), 3.24 (1H, s), 3.91 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.20 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.44-6.52 (1H, m), 6.61 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.66 (1H, s), 6.80-6.90 (3H, m), 7.19 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.82-7.88 (1H, m)。

実施例 156

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノ

ノリン-1-イル)-2-[(2-メトキシベンゾイル)アミノ]安息香酸 メチルエステル

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (211 mg、0.5 mmol) を
N,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) に溶かし、2-メトキシベンゾイルクロリド
5 (0.1 mL、0.74 mmol) を加え、室温で1時間攪拌したのち、酢酸エチル抽出、水
洗、乾燥、濃縮して粗生成物を得た。これをヘキサンで処理して、析出結晶を濾
取し、表題化合物 (259 mg、収率 93%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.46 (3H, t, J=6.8Hz), 2.40 (2H,
br), 2.66 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.18 (2H, q, J=6.8Hz), 6.51
10 (1H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.48 (1H, m), 8.05 (1H, d,
J=8.0Hz), 8.14 (1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 9.00 (1H, s), 12.10 (1H, s)。

実施例 157

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノ
リン-1-イル)-2-[(2-メトキシベンゾイル)アミノ]安息香酸

15 実施例 9 と同様の方法により 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-
テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-メトキシベンゾイル)ア
ミノ]安息香酸 メチルエステルから表題化合物を得た。収率 89%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (6H, s), 1.50 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.63 (6H, s), 2.22
(1H, d, J = 16.0 Hz), 2.58 (1H, d, J = 16.0 Hz), 2.98 (2H, s), 3.96 (3H, s),
20 4.25 (2H, q, J = 6.8 Hz), 6.66 (1H, s), 6.83-6.90 (3H, m), 7.25-7.36 (1H,
m), 7.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.30 (1H, br s), 8.37
(1H, s)。

実施例 158

2-[(クロロアセチル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テ
25 トラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (2.03 g、4.80 mmol) を
N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) に溶かし、これにクロロアセチルクロリド
(0.5 mL、6.28 mmol) を加え室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に

酢酸エチルを加え、析出晶を濾取して表題化合物 (2.37 g、収率 99%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.45 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.29 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.98 (3H, s), 4.17 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.18 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.73 (1H, s)。

5 実施例 159

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[[[(2-メトキシ-2-オキソエチル)スルファニル]アセチル]アミノ]安息香酸 メチルエステル

2-[(クロロアセチル)アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (500 mg、1.0 mmol) をメタノール (20 mL) に溶かし、これにチオグリコール酸エチル (0.13 mL、1.18 mmol) と炭酸カリウム (170 mg、1.23 mmol) を加え、室温 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテル抽出、水洗、乾燥したのち、溶媒留去して表題化合物 (524 mg、収率 92%) を得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.45 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.35 (2H, s), 2.65 (2H, s), 3.39 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.58 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.74 (1H, s), 11.5 (1H, s)。

実施例 160

20 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-チエニルアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (211 mg、0.5 mmol) を N,N -ジメチルアセトアミド (10 mL) に溶かし、これに室温でチオフエン-2-アセチルクロリド (0.1 mL、0.81 mmol) を加え 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル抽出、水洗、乾燥したのち、濃縮し、残留物をヘキサン処理して表題化合物 (255 mg、収率 93%) を得た。

非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.45 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.28 (2H,

s), 2.64 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.17 (2H, q, J=7.2Hz), 6.57 (1H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=8.0Hz), 8.75 (1H, d, J=1.6Hz), 11.1 (1H, s)。

実施例 161

- 5 2-[[[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]アミノ]-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

2-アミノ-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (250 mg、0.6 mmol) に
10 N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (2 mL) を加え、130 °Cで3時間攪拌したのち、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジイソプロピルエーテル) で精製し、表題化合物 (210 mg、収率 74%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.45 (3H, t, J=7.2Hz), 2.29 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.01 (6H, s), 3.86 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7.2Hz), 6.58
15 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=1.6Hz), 7.00 (1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 7.41 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8.0Hz)。

実施例 162

2-アミノ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

- 20 2-アミノ-4-シアノ安息香酸 メチルエステル (2.62 g、14.9 mmol) と 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-α-(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (4.12 g、16.8 mmol) の酢酸 (9.10 mL) とトルエン (14.5 mL) の混合物に室温下に濃硫酸 (2.15 mL, 40.3 mmol) を加え、80 °Cで2時間、65 °Cで13時間攪拌した。反応混合物にメタノール (26.0 mL) を加え、2時間30分間加熱還
25 流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配し、さらに水層より有機物を酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル溶液を合わせた後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール 50:1 の後 20:1) で精製し、得ら

れた粗生成物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1）で精製し、ジイソプロピルエーテルより結晶化させ表題化合物（1.23 g、収率 18%）を得た。

融点 161.0–162.0 °C。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (6H, br s), 1.34 (6H, s), 2.37 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.62 (1H, dd, $J=8.4$, 1.2Hz), 6.74 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

実施例 163

- 10 4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]安息香酸 メチルエステル
2-アミノ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (1.34 g, 3.28 mmol) と
15 トリエチルアミン (0.55 mL, 3.9 mmol) のテトラヒドロフラン (13 mL) 溶液に
0 °C でトリフルオロ酢酸無水物 (0.51 mL, 3.6 mmol) を加え、同温で 10 分間、
室温で 2 時間 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、水層の有機
物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を合わせた後、飽和炭酸水素ナトリ
ウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、
減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物
(0.435 g、収率 26%) を得た。

- 20 融点 146.0–147.0 °C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.29 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J=8.2$, 1.6Hz), 8.12 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 12.27 (1H, s)。

実施例 164

- 25 2-[[3-(アセチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

3-(アセトアミド)安息香酸 (215 mg, 1.20 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (1.5 mL) 懸濁液に塩化チオニル (0.18 mL, 2.5 mmol) および N,N-ジメチルホルムア

ミド (1 滴) を加え、75 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を 1,2-ジクロロエタン (0.5 mL) に溶解した。これを 2-アミノ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (337 mg、0.825 mmol) およびトリエチルアミン (0.18 mL、1.3 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (1 mL) 溶液に滴下し、室温で 25 分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で弱塩基性にし、有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:3) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (160 mg、収率 34%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.37 (2H, br s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.17 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.40 (1H, br s), 7.49 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.89-7.92 (1H, m), 7.98-8.03 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.96 (1H, d, J = 1.4 Hz), 12.04 (1H, s)。

実施例 165

2-[[3-(アセチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸

20 2-[[3-(アセチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (85 mg、0.15 mmol) のメタノール (0.4 mL) 懸濁液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (76 μL、0.38 mmol) を加え、75 °C で 15 分間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸 (0.38 mL、0.38 mmol) を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウムを通して乾燥、減圧濃縮して表題化合物 (81 mg、収率 97%) を得た。

非晶質。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (6H, s), 1.25 (6H, br s), 2.08 (3H, s), 2.39 (2H, br s), 2.81 (2H, br s), 3.86 (3H, s), 6.92 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 8.1,

1.5 Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.59–7.64 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.24 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 10.21 (1H, s).

実施例 166

5 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(1-ピロリジニル)ベンゼン酢酸ブチルエステル

7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (343 mg, 1.30 mmol)、4-シアノ-2-ピロリジニルベンゼン酢酸メチルエステル (279 mg, 1.12 mmol) の酢酸ブチル (3 mL) 溶液にメタンスルホン酸 (0.5 mL) を加えた。得られた混合物を 90 °C で 5 時間攪拌した。得られた混合物を冷却し、水を加え水層を分離し、有機層を水で抽出した。合わせた水層に 10% 炭酸カリウム水溶液を加え、塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供し、表題化合物 (173 mg、収率 28%) を得た。

15 油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (3H, t), 1.23 (6H, br s), 1.28–1.41 (2H, m), 1.31 (6H, s), 1.46 (3H, t), 1.52–1.63 (2H, m), 1.85–1.90 (4H, m), 2.27 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.08 (4H, br s), 3.71 (2H, s), 4.08 (2H, t), 4.18 (2H, q), 6.59 (1H, s), 6.97–7.02 (2H, m), 7.20 (1H, d)。

20 実施例 167

4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピロリジニルカルボニル)アミノ]ベンゼン酢酸ブチルエステル

25 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- α -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (668 mg, 2.53 mmol)、4-シアノ-2-[(2-ピロリジニルカルボニル)アミノ]ベンゼン酢酸メチルエステル (668 mg, 2.26 mmol) の酢酸ブチル溶液 (5 mL) にメタンスルホン酸 (0.85 mL) を加えた。得られた混合物を 90 °C で 2 時間攪拌した。得られた混合物を冷却し、水を加え水層を分離、有機層を水で抽出した。合わせた水層に 10% 炭酸カリウム水溶液を加え、塩基性とし、酢酸エチル

で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 1:1）に供し、表題化合物（465 mg、収率 35%）を得た。

非晶質。

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (3H, t), 1.23 (6H, s), 1.30-1.40 (2H, m), 1.35 (6H, s), 1.46 (3H, t), 1.57-1.68 (2H, m), 2.47 (2H, br s), 2.65 (2H, s), 3.75 (2H, br s), 4.11 (2H, t), 4.18 (2H, q), 6.58 (1H, s), 7.21 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.44-7.49 (1H, m), 7.88 (1H, dt), 8.07 (1H, d), 8.22-8.27 (1H, m), 8.60-8.64 (1H, m), 10.54 (1H, s)。

10 実施例 168

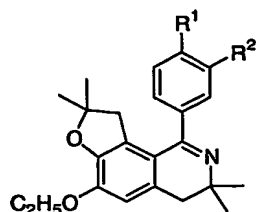
4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(1-ピロリジニル)ベンゼン酢酸

- 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(1-ピロリジニル)ベンゼン酢酸ブチルエステル (140 mg, 0.263 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸 (0.5 mL) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンから非晶状粉末とし、表題化合物 (101 mg、収率 81%) を得た。

- 20 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.12 (6H, br s), 1.22 (6H, s), 1.34 (3H, t), 1.83 (4H, br s), 2.27 (2H, s), 2.59 (2H, s), 3.05 (4H, br s), 3.59 (2H, s), 4.08 (2H, q), 6.74 (1H, s), 6.84-6.93 (2H, m), 7.18 (1H, d)。

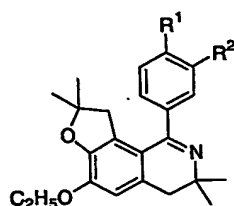
以下に実施例 1～168 で製造された化合物を表 1～10 に示す。

〔表 1〕



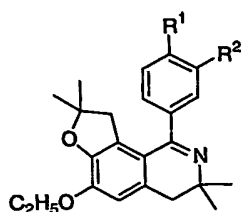
実施例	R ¹	R ²	付加物	実施例	R ¹	R ²	付加物
1	-CO ₂ CH ₃	-NH ₂	-	12	-CO ₂ H		-
2	-CO ₂ CH ₃	-NH ₂	HCl	13	-CO ₂ CH ₃		-
3	-CO ₂ CH ₃		-	14	-CO ₂ H		-
4	-CO ₂ CH ₃		HCl	15	-CO ₂ CH ₃		-
5	-CO ₂ CH ₃		-	16	-CO ₂ H		-
6	-CO ₂ H		-	17	-CO ₂ CH ₃		-
7	-CO ₂ C ₂ H ₅		-	18	-CO ₂ H		-
8	-CO ₂ C ₂ H ₅		-	19	-CO ₂ CH ₃		-
9	-CO ₂ H		-	20	-CO ₂ H		-
11	-CO ₂ CH ₃		-	21	-CO ₂ CH ₃		-

〔表 2〕



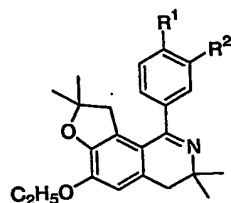
実施例	R ¹	R ²	付加物	実施例	R ¹	R ²	付加物
22	-CO ₂ H		HCl	32	-CO ₂ H		-
23	-CONH ₂		-	35	-CO ₂ CH ₃		-
24	-CO ₂ CH ₃		-	36	-CO ₂ CH ₃		-
25	-CO ₂ H		-	37	-CO ₂ H		HCl
26	-CO ₂ CH ₃		-	38	-CO ₂ CH ₃		-
27	-CO ₂ H		HCl	39	-CO ₂ H		-
28	-CO ₂ CH ₃		-	40	-CO ₂ CH ₃		-
29	-CO ₂ CH ₃		-	41	-CO ₂ H		-
30	-CO ₂ H		-	42	-CO ₂ CH ₃		-
31	-CO ₂ CH ₃		-	44	-CO ₂ CH ₃		-

〔表 3〕



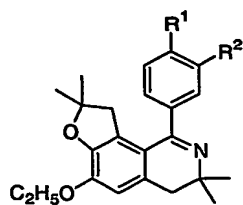
実施例	R ¹	R ²	付加物	実施例	R ¹	R ²	付加物
45	-CO ₂ CH ₃		-	55	-CO ₂ H	-NH ₂	HCl
46	-CO ₂ CH ₃		-	56	-CONHCH ₃	-NH ₂	-
47	-CO ₂ H		-	57	-CONHCH ₃		-
48	-CO ₂ CH ₃		-	58	-CONHCH ₃		-
49	-CO ₂ CH ₃		-	59	-CONHCH ₃		HCl
50	-CO ₂ H		-	73	-CONH ₂		-
51	-CO ₂ CH ₃		-	74	-CN		-
52	-CO ₂ H		-	81	-CO ₂ CH ₃	-OH	HCl
53	-CO ₂ CH ₃		HCl	82	-CO ₂ CH ₃		HCl
54	-CO ₂ H		-	83	-CO ₂ H		HCl

〔表 4〕



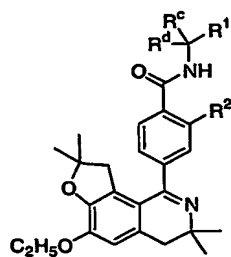
実施例	R ¹	R ²	付加物	実施例	R ¹	R ²	付加物
91	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CO ₂ C ₂ H ₅	HCl	143	-CO ₂ CH ₃		-
137	-CO ₂ CH ₃		-	144	-CO ₂ H		-
138	-CO ₂ CH ₃		-	145	-CO ₂ C ₂ H ₅		-
139	-CO ₂ H		-	146	-CO ₂ H		-
140	-CO ₂ CH ₃		-	147	-CO ₂ CH ₃		-
141	-CO ₂ CH ₃		-	148	-CO ₂ H		-
142	-CO ₂ H		-	149	-CO ₂ CH ₃		-

〔表 5〕



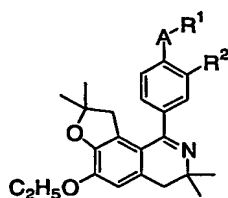
実施例	R ¹	R ²	付加物	実施例	R ¹	R ²	付加物
150	-CO ₂ H		-	156	-CO ₂ CH ₃		-
151	-CO ₂ CH ₃		-	157	-CO ₂ H		-
152	-CO ₂ H		-	158	-CO ₂ CH ₃		-
153	-CO ₂ H		-	159	-CO ₂ CH ₃		-
154	-CO ₂ H		-	160	-CO ₂ CH ₃		-
155	-CO ₂ H		-	161	-CO ₂ CH ₃		-

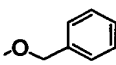
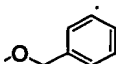
〔表 6〕



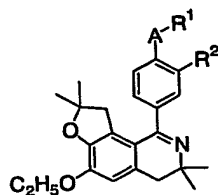
実施例	R ^c	R ^d	R ¹	R ²	付加物	実施例	R ^c	R ^d	R ¹	R ²	付加物
60	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-NH ₂	-	71	-H	-H	-CO ₂ H		-
61	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅		-	72	-H	-H	-CONH ₂		HCl
62	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅		-	75	-CH ₃	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅	-NH ₂	-
63	-H	-H	-CO ₂ H		-	76	-CH ₃	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅		HCl
64	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅		-	77	-CH ₃	-CH ₃	-CO ₂ H	-NH ₂	-
65	-H	-H	-CO ₂ H		-	78	-CH ₃	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅		-
66	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅		-	79	-CH ₃	-CH ₃	-CO ₂ H		HCl
67	-H	-H	-CO ₂ H		-	80	-CH ₃	-CH ₃	-CO ₂ H		HCl
68	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅		-	96	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	-
70	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅		-	97	-H	-H	-CO ₂ H	-H	HCl

〔表 7〕



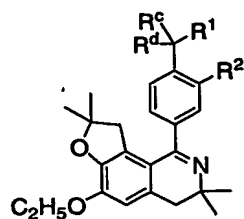
実施例	A	R ¹	R ²	付加物	実施例	A	R ¹	R ²	付加物
33	-OCH ₂ -	-CO ₂ CH ₃	-H	-	94	-CH ₂ OCH ₂ -	-CO ₂ CH ₃	-H	HCl
34	-OCH ₂ -	-CO ₂ H	-H	HCl	95	-CH ₂ OCH ₂ -	-CO ₂ H	-H	HCl
84	(E)-CH=CH-	-CO ₂ CH ₃	-OCH ₃	-	98	(E)-CH=CH-	-CO ₂ CH ₃	-CO ₂ CH ₃	-
85	(E)-CH=CH-	-CO ₂ H	-OCH ₃	-	99	(E)-CH=CH-	-CO ₂ H	-CO ₂ CH ₃	-
86	(E)-CH=CH-	-CO ₂ CH ₃	-OH	-	100	(E)-CH=CH-	-CO ₂ CH ₃	-H	-
87	(E)-CH=CH-	-CO ₂ CH ₃		HCl	101	(E)-CH=CH-	-CO ₂ H	-H	-
88	(E)-CH=CH-	-CO ₂ H		-	102	(E)-CH=CH-	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-
93	-CH ₂ OCH ₂ -	-CO ₂ CH ₃	-H	-	103	(E)-CH=CH-	-CO ₂ H	-CH ₃	-

〔表 8〕



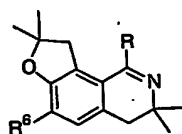
実施例	A	R ¹	R ²	付加物	実施例	A	R ¹	R ²	付加物
104	(E)-CH=C(CH ₃)-	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	-	127	(E)-CH=CH-	-CO ₂ CH ₃	-NH ₂	-
105	(E)-CH=C(CH ₃)-	-CO ₂ H	-H	-	129	(E)-CH=CH-	-CO ₂ CH ₃		-
106	(E)-C(CH ₃)=CH-	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	-	130	(E)-CH=CH-	-CO ₂ H		-
107	(E)-C(CH ₃)=CH-	-CO ₂ H	-H	-	131	(E)-CH=CH-	-CO ₂ CH ₃		-
108	(Z)-C(CH ₃)=CH-	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	-	132	(E)-CH=CH-	-CO ₂ H		-
109	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	-	133	(E)-CH=CH-	-CO ₂ C ₂ H ₅	-NH ₂	-
110	-CH ₂ CH ₂ -	-CO ₂ H	-H	-	134	(E)-CH=CH-	-CO ₂ C ₂ H ₅		-
113	-OCH ₂ -	-CO ₂ Na		-	135	(E)-CH=CH-	-CO ₂ CH ₃		-

〔表 9〕



実施例	R ^c	R ^d	R ¹	R ²	付加物	実施例	R ^c	R ^d	R ¹	R ²	付加物
114	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-	121	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-NO ₂	-
115	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-	122	-H	-H	-CO ₂ H	-NO ₂	-
116	-CH ₃	-CH ₃	-CO ₂ CH ₃	-H	-	123	-H	-H	-CO ₂ CH ₃		-
117	-CH ₃	-CH ₃	-CO ₂ H	-H	-	124	-H	-H	-CO ₂ H		-
118	-CH ₃	-CH ₃	-CO ₂ H	-H	HCl H ₂ O	166	-H	-H	-CO ₂ C ₄ H ₉		-
119	-CH ₃	-CH ₃	-CONHCH ₃	-H	HCl	167	-H	-H	-CO ₂ C ₄ H ₉		-
120	-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	-H	-	168	-H	-H	-CO ₂ H		-

〔表 10〕



実施例	R ⁶	R	付加物	実施例	R ⁶	R	付加物
10	C ₂ H ₅ O-		-	125	C ₂ H ₅ O-		-
43	C ₂ H ₅ O-		-	126	C ₂ H ₅ O-		-
69	C ₂ H ₅ O-		-	128	C ₂ H ₅ O-		-
89	C ₂ H ₅ O-		-	136	C ₂ H ₅ O-		HCl
90	C ₂ H ₅ O-		-	162	CH ₃ O-		-
92	C ₂ H ₅ O-		-	163	CH ₃ O-		-
111	C ₂ H ₅ O-		-	164	CH ₃ O-		-
112	C ₂ H ₅ O-		-	165	CH ₃ O-		-

製剤例 1

- | | | |
|---|-----------------|--------|
| | (1)実施例 6 の化合物 | 10.0mg |
| | (2)乳糖 | 60.0mg |
| | (3)トウモロコシデンプン | 35.0mg |
| 5 | (4)ゼラチン | 3.0mg |
| | (5)ステアリン酸マグネシウム | 2.0mg |

実施例 6 で得られた化合物 10.0mg と乳糖 60.0mg およびトウモロコシデンプン 35.0mg の混合物を 10%ゼラチン水溶液 0.03ml (ゼラチンとして 3.0mg) を用い、1mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。かくして
10 得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0mg と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

製剤例 2

- | | | |
|----|-----------------|--------|
| 15 | (1)実施例 6 の化合物 | 10.0mg |
| | (2)乳糖 | 70.0mg |
| | (3) トウモロコシデンプン | 50.0mg |
| | (4)可溶性デンプン | 7.0mg |
| | (5)ステアリン酸マグネシウム | 3.0mg |

20 実施例 6 で得られた化合物 10.0mg とステアリン酸マグネシウム 3.0mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07ml (可溶性デンプンとして 7.0mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0mg およびトウモロコシデンプン 50.0mg と混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

製剤例 3

- | | | |
|----|---------------|------------|
| 25 | (1)実施例 1 の化合物 | 5.0mg |
| | (2)食塩 | 20.0mg |
| | (3)蒸留水 | 全量 2ml とする |

実施例 6 で得られた化合物 5.0mg および食塩 20.0mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0ml とした。溶液をろ過し、無菌条件下に 2ml のアンプルに充填し

た。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得た。

製剤例 4

流動層造粒乾燥機 (FD-5 S, (株)パウレック) 中で、実施例 6 で得られた化合物 1500g、乳糖 2025g およびトウモロコシデンプン 556.5g を均一に混合後、機内で
5 ヒドロキシプロピルセルロース 126g を溶解した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。得られた造粒物を、パワーミルを用いて 直径 1.5mm のパンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。この整粒末 3927g をとり、これにクロスカルメロースナトリウム 210g とステアリン酸マグネシウム 63g を加え、タンブラー混合機で混合して打錠用顆粒とする。この顆粒を打錠機
10 で直径 6.5mm の杵を用いて重量 300mg で打錠し裸錠とした。得られた裸錠はドリacoーターコーティング機中でヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (TC-5) とマクロゴール 6000 を溶解、酸化チタン、三二酸化鉄を分散した液を噴霧し、1 錠当たり 100mg を含有する下記処方フィルム錠、約 13500 錠を得た。

錠剤処方：

15	組 成	配合量 (mg)
	(1) 実施例 6 の化合物	100.0
	(2) 乳糖	135.0
	(3) トウモロコシデンプン	37.1
	(4) クロスカルメロースナトリウム	15.0
20	(5) ヒドロキシプロピルセルロース	8.4
	(6) ステアリン酸マグネシウム	4.5
	合計 (裸錠)	300.0

フィルム錠処方：

	(1) 裸錠	300.0
25	(フィルム成分)	
	(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	7.485
	(3) マクロゴール 6000	1.5
	(4) 酸化チタン	1.0
	(5) 三二酸化鉄	0.015

合計 310.0

製剤例 5

製剤例 4 に記載の方法に準じて実施例 6 で得られた化合物を 1 錠当たり、25mg 含有する下記処方フィルム錠約 13500 錠を得た。

5 錠剤処方：

	組 成	配合量 (mg)
	(1) 実施例 6 の化合物	25.0
	(2) 乳糖	210.0
	(3) トウモロコシデンプン	37.1
10	(4) クロスカルメロースナトリウム	15.0
	(5) ヒドロキシプロピルセルロース	8.4
	(6) ステアリン酸マグネシウム	4.5
	合計 (裸錠)	300.0

フィルム錠処方：

15	(1) 裸錠	300.0
	(フィルム成分)	
	(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	7.485
	(3) マクロゴール 6000	1.5
	(4) 酸化チタン	1.0
20	(5) 三二酸化鉄	0.015
	合計	310.0

製剤例 6

製剤例 4 に記載の方法に準じて実施例 6 で得られた化合物を 1 錠当たり、5mg 含有する下記処方フィルム錠約 13500 錠を得た。

25 錠剤処方：

	組 成	配合量 (mg)
	(1) 実施例 6 の化合物	5.0
	(2) 乳糖	230.0
	(3) トウモロコシデンプン	37.1

(4) クロスカルメロースナトリウム	15.0
(5) ヒドロキシプロピルセルロース	8.4
(6) ステアリン酸マグネシウム	4.5
合計 (裸錠)	300.0

5 フィルム錠処方：

(1) 裸錠	300.0
(フィルム成分)	
(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	7.485
(3) マクロゴール 6000	1.5
10 (4) 酸化チタン	1.0
(5) 三二酸化鉄	0.015
合計	310.0

製剤例 7

製剤例 4 に記載の方法に準じて実施例 6 で得られた化合物を 1 錠当たり、1mg 含

15 有する下記処方のフィルム錠約 13500 錠を得た。

錠剤処方：

	組 成	配合量 (mg)
	(1) 実施例 6 の化合物	1.0
	(2) 乳糖	234.0
20	(3) トウモロコシデンプン	37.1
	(4) クロスカルメロースナトリウム	15.0
	(5) ヒドロキシプロピルセルロース	8.4
	(6) ステアリン酸マグネシウム	4.5
	合計 (裸錠)	300.0
25	フィルム錠処方：	
	(1) 裸錠	300.0
	(フィルム成分)	
	(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	7.485
	(3) マクロゴール 6000	1.5

(4)酸化チタン	1.0
(5)三二酸化鉄	0.015
合計	310.0

製剤例 8

5	白色ワセリン	40g
	セタノール	10g
	サラシミツロウ	5g
	セスキオレイン酸ソルピタン	5g
	ラウロモクロゴールド	0.5g
10	パラオキシ安息香酸メチル	0.1g
	パラオキシ安息香酸プロピル	0.1g
	精製水	適量

- 上記組成からなる局方吸水軟膏(100g)を予め 70℃に加熱して、その溶液中に実施例 6 で得られた化合物 1g をメタノール 20ml に加熱して溶解した溶液を加えた。
- 15 同温度で 10 分間加熱混合し、残存するメタノールを除き、室温まで冷却して吸水軟膏を得た。

試験例 1 ホスホジエステラーゼ 4 阻害作用の測定

- (1) 組換え型ヒト脳由来 ホスホジエステラーゼ 4D3 の大腸菌での発現と精製
- 組換え型ヒト脳由来 ホスホジエステラーゼ 4D3 を生産するエシェリヒア コ
- 20 リ BL21/pPDE4D3 (FERM BP-7075) を用いて、組換え型ヒト脳由来 ホスホジエステラーゼ 4D3 を取得した。大腸菌での発現および精製は GST Gene Fusion System (ファルマシア社) 添付のプロトコールに準じて行った。

(2) ホスホジエステラーゼ 4 阻害作用の測定

- 96 穴プレート (OPTI プレート、パッカー社) に緩衝液 (0.5 M Tris-HCl (pH
- 25 7.5), 83 mM MgCl₂, 17 mM EGTA) 10 μL、上記 (1) で得られた組換え型ヒト脳由来 PDE4D3 10 μL、超純水 65 μL、阻害剤サンプル 5 μL、[³H] cAMP 10 μL を添加し、30℃にて 30 分間反応した。反応終了後、SPA beads 溶液 (18 mg/mL Yttrium silicate beads, 18 mM ZnSO₄) 50 μL を添加し、約 20 分間、室温で放置した後、シンチレーションカウンター (Topcount、パッカー社) を用いて

測定した。化合物のない場合の酵素活性を 100% とし、化合物の組換え型ヒト脳由来 ホスホジエステラーゼ 4D3 に対する阻害活性を算出した。本発明の化合物の阻害活性を IC_{50} 値で表 1 1 に示した。

〔表 1 1〕

実施例番号	ホスホジエステラーゼ 4D 阻害作用 (IC_{50} , nM)
6	0.566
17	4.01
21	1.89
23	0.756
30	0.761
50	8.40
57	1.63
74	1.71
85	5.50
94	3.27
95	10.9
118	11.5
120	3.50
124	0.637

5

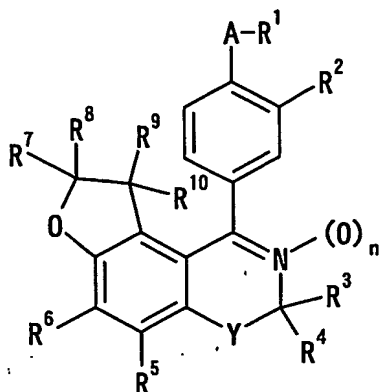
産業上の利用可能性

本発明のフロイソキノリン誘導体は、優れたホスホジエステラーゼ 4 阻害作用を有しており、炎症性疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、骨粗鬆症、記憶障害、糖尿病、動脈硬化などの予防・治療剤として有用である。

10

請求の範囲

1. 式



〔式中、

- 5 A は(1)結合手、(2)式- $\text{CR}^a=\text{CR}^b-$ (R^a および R^b はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) で表される基、(3)式- $(\text{CONH})_p-(\text{C}(\text{R}^c)(\text{R}^d))_q-$ (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 p は 0 または 1 を、 q は 1 または 2 を示す) で表される基、(4)式- CH_2OCH_2- で表される基または(5)式- OCH_2- で表される基を；
 R^1 は(1)シアノ基または(2)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を；
- 10 R^2 は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい水酸基、(3)置換基を有していてもよいアミノ基、(4)置換基を有していてもよいアルキル基、(5)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基または(6)ニトロ基を、あるいは R^2 は A または R^1 と一緒になって隣接する炭素原子と共に環を形成してもよい；
- 15 R^3 および R^4 はそれぞれ(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基または(3)アシル基を、あるいは R^3 と R^4 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい 3 ないし 8 員環を形成してもよい；
 R^5 は(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)置換基を有していてもよい炭化水素基、(4)アシル基または(5)置換基を有していてもよい水酸基を；
- 20 R^6 は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)アシル基、(4)置換基を有していてもよい複素環基、(5)ハロゲン原子、(6)置換基を有していてもよい水酸基、(7)置換基を有していてもよいチオール基、(8)式- $\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{11}$ (R^{11} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基

を、 r は 1 または 2 を示す) で表される基または (9) 置換基を有していてもよいアミノ基を;

R^7 および R^8 はそれぞれ (1) 水素原子または (2) 置換基を有していてもよい炭化水素基を、あるいは R^7 と R^8 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい 3 ないし 8 員環を形成してもよい;

R^9 および R^{10} はそれぞれ (1) 水素原子または (2) 置換基を有していてもよい炭化水素基を;

Y は置換基を有していてもよいメチレン基を;

n は 0 または 1 を示す。但し、 A が結合手のとき R^2 は水素原子ではない。 A が式
10 $-(CONH)_p-(C(R^c)(R^d))_q-$ (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 p は 0 または 1 を、 q は 1 または 2 を示す) で表される基のとき R^6 はメトキシではない。) で表される化合物またはその塩。

2. R^1 が (i) シアノ基、(ii) カルボキシ基、(iii) (1) ハロゲン原子、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、(7) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、(8) C_{3-8} シクロアルキル基、(9) C_{6-14} アリー
15 ル基、(10) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(12) 水酸基、(13) アミノ基、(14) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(15) モノ- C_{6-14} アリールアミノ基、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
20 (17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ基、(18) ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、
25 硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル

- ル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、
- 10 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、(19) ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、
- 15 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{6-14} アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ基、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシおよびニコチノイルオキシから
- 20 選ばれるアシルオキシ基、(21) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 14 員複素環基、(22) ホスホノ基、(23) C_{6-14} アリールオキシ基、(24) ジ- C_{1-6} アルコキシ-ホスホリル基、(25) C_{6-14} アリールチオ基、(26) ヒドラジノ基、(27) イミノ基、(28) オキソ基、(29) ウレイド基、(30) C_{1-6} アルキル-ウレイド基、(31) ジ- C_{1-6} アルキル-ウレイド
- 25 基、(32) オキシド基および(33) 前記(1)～(32)の基から選ばれる 2 ないし 3 個が結合してできる基などからなる群（以下、置換基 A 群と略記する）から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(iv) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシ-カルボニル基、(v) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個

- 有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基、(vi) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{6-14} アリールオキシカルボニル基、(vii) カルバモイル基、(viii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(ix) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(x) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいモノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基または (xi) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基であり、
- 10 R^2 が (i) 水素原子、(ii) 式-OR¹² (R^{12} は (a) 水素原子、(b) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、または (c) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシチオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシチオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシチオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原
- 15
- 20
- 25

- 子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す) で表される基、(iii) 式- $NR^{13}R^{14}$ (R^{13} および R^{14} はそれぞれ(i') 水素原子、(ii') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、(iii') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリール

- スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または (iv') 前記置換基 A 群から選ばれる
- 5 置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環を示す、あるいは R^{13} および R^{14} は隣接する窒素原子と一緒にあって 5 ないし 14 員環を形成してもよい) で表される基、(iv) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{1-6} アルキリデンアミノ基、(v) 前記置換基 A 群から
- 10 選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(vi) カルボキシ基、(vii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(viii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキルオキシカルボニル基、(ix) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{7-16} アラルキル
- 15 オキシカルボニル基、(x) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい C_{6-14} アリールオキシカルボニル基、(xi) カルバモイル基、(xii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xiii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xiv) 前記置換基 A 群
- 20 から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいモノ- C_{6-14} アリールカルバモイル基、(xv) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよいジ- C_{6-14} アリールカルバモイル基または (xvi) ニトロ基であり、あるいは R^2 は A または R^1 と一緒にあって前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子
- 25 子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員環を形成していてもよい；
 R^3 および R^4 がそれぞれ以下の (i) ~ (iii) のいずれかであり：

(i) 水素原子、

(ii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、

C₃₋₈シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基、

- (iii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、C₁₋₆アルコキシスルフィニル、C₆₋₁₄アリールオキシスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルホニルおよび C₆₋₁₄アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基；

あるいは R³ と R⁴ は隣接する炭素原子と共に、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₆アラルキル、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-C₆₋₁₄アリールアミノおよび 4 ないし 10 員芳香族複素環基から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個それぞれ有していてもよい C₃₋₈シクロアルカン

または3ないし8員複素環を形成してもよく、

R⁵が(i)水素原子、(ii)シアノ基、

(iii)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、

5 C₃₋₈シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基、

(iv)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-

10 カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、C₁₋₆アルコキシスルフィニル、C₆₋₁₄アリールオキシスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルホニルおよびC₆₋₁₄アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、または

25

(v) 式-OR¹⁵

(R¹⁵は(a)水素原子、(b)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基、または(c)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルフィニル、C₆₋₁₄アリールオキシスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルホニルおよびC₆₋₁₄アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す)で表される基であり、

R⁶が以下の(i)~(x)のいずれかであり：

(i) 水素原子、

(ii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基、

- 5 (iii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1
- 10 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-チオカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-チオカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-チオカルボニル、 C_{6-14} アリール-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキル-チオカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-チオカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、モノ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、ジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、
- 25 (iv) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし

4個含む5ないし14員複素環、

(v)ハロゲン原子、

(vi)式-OR¹⁶ (R¹⁶は、(i')水素原子、(ii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆

- 5 アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラルキル基、(iii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラ
- 10 ルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5ま
- 15 たは6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素
- 20 環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チ
- 25 アルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルフィニル、C₆₋₁₄アリールオキシスルフィニル、C₁₋₆アルコキシスルホニルおよびC₆₋₁₄アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または(iv')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素

原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を示す)で表される基、

(vii)式-SR¹⁷ (R¹⁷は、(i')水素原子、(ii')前記置換基A群から選ばれる置換基

を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆

5 アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基

またはC₇₋₁₆アラルキル基、(iii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ない

し5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、

C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カル

ボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラ

10 ルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から

選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、

モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリ

ール-カルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、

硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5ま

15 たは6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₈シクロアルキ

ル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボ

ニル、C₇₋₁₆アラルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、

C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子およ

び酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素

20 環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、

ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、ジ

-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸

素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チ

オカルバモイル、スルファモイル、モノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル、ジ-C₁₋₆ア

25 ルキルスルファモイル、C₆₋₁₄アリールスルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、

C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、

C₁₋₆アルコキシスルフィニル、C₆₋₁₄アリールオキシスルフィニル、C₁₋₆アルコキシ

スルホニルおよびC₆₋₁₄アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または

(iv')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭

素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環を示す)で表される基、

(viii)式-S(O)_rR¹¹ (R¹¹は、(i')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラ

- 5 ルキル基または(ii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環をrは1または2を示す)で表される基または

- 10 (ix)式-NR¹⁸R¹⁹ (R¹⁸およびR¹⁹はそれぞれ(i')水素原子、(ii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₆アラ
- 15 ルキル基、(iii')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルバモイル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラ
- 20 ルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-チオカルボニル、C₁₋₆アルコキシ-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリール-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラ
- 25 ルキル-チオカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-チオカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、モノ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、ジ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原

- 子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、スルファモイル、モノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、 C_{6-14} アリールスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルフィニル、 C_{6-14} アリールオキシスルフィニル、 C_{1-6} アルコキシスルホニルおよび C_{6-14} アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基または (iv') 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員複素環を示す) で表される基で
- 10 あり、
- R^7 および R^8 がそれぞれ (i) 水素原子または (ii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基であり、
- 15 あるいは R^7 と R^8 は隣接する炭素原子と共に、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ- C_{6-14} アリールアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{6-14} アリールアミノおよび 4 ないし 10 員芳香族複素環基から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個それぞれ有していてもよい C_{3-8} シクロアルカンまたは 3 ないし 8 員複素環を形成してもよく、
- 20 R^9 および R^{10} がそれぞれ (i) 水素原子または (ii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基であり、
- Y が前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよいメチレン基である請求項 1 記載の化合物。
- 25 3. A が (1) 結合手、(2) 式- $CR^a=CR^b$ - (R^a および R^b はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) で表される基、(3) 式-(CONH) $_p$ -(C(R^c)(R^d)) $_q$ - (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、p は 0 または 1 を、q は 1 または 2 を示す) で表される基、(4) 式- CH_2OCH_2 - で表される基または (5) 式- OCH_2 - で表される

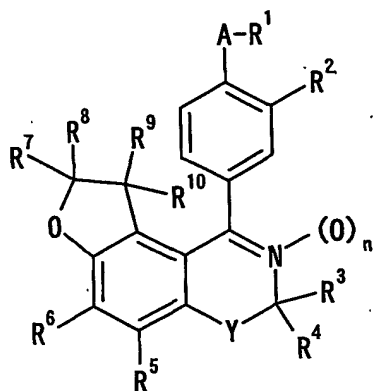
基であり、

- R^1 が (1) シアノ基、(2) カルボキシ基、(3) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(4) カルバモイル基、(5) N -モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基であり、 R^2 が (1) 水素原子、(2) 水酸基、(3) C_{1-6} アルコキシ基、(4) C_{7-16} アラルキルオキシ基、(5) アミノ基、(6) カ
- 5 ルボキシ、カルバモイル、キノリル、フェノキシおよびピリジルから選ばれる置換基を 1 個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(7) ハロゲン原子、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を 1 個有していてもよいモノ- C_{7-16} アラルキルアミノ基、(8) モノ- C_{6-14} アリールアミノ基、(9) ハロゲン原子、チエニルおよび C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6}
- 10 アルキルチオから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(10) モノ- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、(11) C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-6} アルキルカルボニルアミノから選ばれる置換基を 1 個有していてもよいモノ- C_{6-14} アリールカルボニルアミノ基、(12) キノリルカルボニルアミノ基、(13) ハロゲン原子を 1 または 2 個有していてもよいピリジルカルボニルアミノ基、(14) インドリルカルボニルアミノ基、(15) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニルおよびキノリルから選ばれる置換基を 1 ないし 4 個有していてもよい N - C_{1-6} アルキル- N - C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(16) ハロゲンを 1 ないし 3 個有していてもよい N - C_{1-6} アルキルカルボニル- N - C_{7-16} アラルキルアミノ基、(17) N - C_{1-6} アルキル- N -ピリジルカルボニルアミノ基、(18) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ
- 20 を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキリデンアミノ基、(19) C_{1-6} アルコキシカルボニルを 1 個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルウレイド基、(20) ジ- C_{1-6} アルキルウレイド基、(21) モノ- C_{6-14} アリールウレイド基、(22) C_{1-6} アルキルおよびオキソから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい 1-イミダゾリジニル基、(23) C_{1-6} アルキル基、(24) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(25) ニトロ基または (26) 1-
- 25 ピロリジニル基であり、

あるいは R^2 は A または R^1 と一緒になって隣接する炭素原子と共に (1) 水酸基、(2) C_{1-6} アルコキシカルボニルを 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル、(3) C_{7-16} アラルキル、(4) C_{6-14} アリールおよび (5) オキソから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい含窒素 5 ないし 7 員環を形成してもよく、

- R^3 および R^4 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基であり、
 R^5 が水素原子であり、
 R^6 が C_{1-6} アルコキシ基であり、
 R^7 および R^8 がそれぞれ C_{1-6} アルキル基であり、
 5 R^9 および R^{10} がそれぞれ水素原子であり、
 Y がメチレン基であり、
 n が 0 である請求項 1 記載の化合物。

4. 式



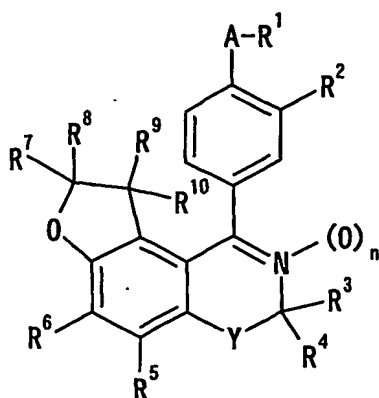
10 〔式中

A は(1)結合手、(2)式-CH=CH-で表される基、(3)式-CONH-C(R^c)(R^d)- (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) で表される基、または(4)式- OCH_2 -で表される基を、

R¹ は(1)シアノ基、(2)カルボキシ基、(3) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(4)カルバモイル基または(5)N-モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基を、

R² は(1)水酸基、(2) C_{1-6} アルコキシ基、(3) C_{7-16} アラルキルオキシ基、(4)アミノ基、(5)カルボキシ、カルバモイル、キノリル、フェノキシおよびピリジルから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(6)ハロゲン原子、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ- C_{7-16} アラルキルアミノ基、(7)モノ- C_{6-14} アリールアミノ基、(8)ハロゲン原子、チエニルおよび C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルチオから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(9)モノ- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ

- 基、(10) C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-6} アルキルカルボニルアミノから選ばれる置換基を1個有していてもよいモノ- C_{6-14} アリールカルボニルアミノ基、(11) キノリルカルボニルアミノ基、(12) ハロゲン原子を1または2個有していてもよいピリジルカルボニルアミノ基、(13) インドリルカルボニルアミノ基、(14) ハロゲン原子、
- 5 C_{1-6} アルコキシカルボニルおよびキノリルから選ばれる置換基を1ないし4個有していてもよい $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、(15) ハロゲンを1ないし3個有していてもよい $N-C_{1-6}$ アルキルカルボニル- $N-C_{7-16}$ アラルキルアミノ基、(16) $N-C_{1-6}$ アルキル- N -ピリジルカルボニルアミノ基、(17) ジ- C_{1-6} アルキルアミノを1個有していてもよい C_{1-6} アルキリデンアミノ基、(18) C_{1-6} アルコキシカルボニルを1個有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルウレイド基、(19) ジ- C_{1-6} アルキルウレイド基、(20) モノ- C_{6-14} アリールウレイド基、(21) C_{1-6} アルキルおよびオキソから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい 1-イミダゾリジニル基、(22) C_{1-6} アルキル基、(23) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(24) ニトロ基または(25) 1-ピロリジニル基を、
- 15 あるいは R^2 は A または R^1 と一緒になって隣接する炭素原子と共に(1) 水酸基、(2) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを1個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(3) C_{7-16} アラルキル基、(4) C_{6-14} アリール基および(5) オキソ基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい含窒素5ないし7員環を形成してもよく、
 R^3 および R^4 はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、
- 20 R^5 は水素原子を、
 R^6 は C_{2-6} アルコキシ基を、
 R^7 および R^8 はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、
 R^9 および R^{10} はそれぞれ水素原子を、
Y はメチレン基を、
- 25 n は 0 を示す。] で表される化合物またはその塩。
5. 式



〔式中

Aは(1)式- $\text{CR}^a=\text{CR}^b$ - (R^a および R^b はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) で表される基、(2)式- $(\text{CONH})_p-(\text{C}(\text{R}^c)(\text{R}^d))_q$ - (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 p は0または1を、 q は1または2を示す) で表される基、

(3)式- CH_2OCH_2 -で表される基または(4)式- OCH_2 -で表される基を、

R^1 は(1)カルボキシ基、(2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(3) N -モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基または(4)カルバモイル基を、

R^2 は水素原子を、

R^3 および R^4 はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、

R^5 は水素原子を、

R^6 は C_{2-6} アルコキシ基を、

R^7 および R^8 はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を、

R^9 および R^{10} はそれぞれ水素原子を、

Y はメチレン基を、

n は0を示す。) で表される化合物またはその塩。

6. Aが(1)結合手または(2)式- $\text{CH}=\text{CH}$ -で表される基である請求項4記載の化合物。

7. Aが(1)式- $\text{CH}=\text{CH}$ -で表される基、(2)式- $(\text{C}(\text{R}^c)(\text{R}^d))$ - (R^c および R^d はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) で表される基または(3)式- CH_2OCH_2 -で表される基である請求項5記載の化合物。

8. R^1 がカルボキシ基またはカルバモイル基である請求項4記載の化合物。

9. R^1 がカルボキシ基である請求項5記載の化合物。

10. R^2 が(1) C_{1-6} アルコキシ基、(2)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(3)モノ- C_{7-16}

アラルキルアミノ基、(4) キノリルカルボニルアミノ基または(5) ピリジルカルボニルアミノ基である請求項4記載の化合物。

1 1. R^3 および R^4 がそれぞれメチルである請求項4または5記載の化合物。

1 2. R^6 がエトキシである請求項4または5記載の化合物。

5 1 3. R^7 および R^8 がそれぞれメチルである請求項4または5記載の化合物。

1 4. 4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]安息香酸、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-(エチルアミノ)安息香酸、(E)-3-[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-メトキシフェニル]-2-プロペン酸、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-キノリニルカルボニル)アミノ]安息香酸、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2-[(2-ピリジニルカルボニル)アミノ]ベンゼン酢酸、
10 N-[2-(アミノカルボニル)-5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-2-ピリジンカルボキサミドまたはそれらの塩である請求項4記載の化合物。

1 5. [[4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]メトキシ]酢酸、4-(6-エトキシ-3,4,8,9-
20 テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)- α , α -ジメチルベンゼン酢酸またはそれらの塩である請求項5記載の化合物。

1 6. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

1 7. ホスホジエステラーゼ4阻害剤である請求項16記載の医薬。

1 8. 炎症性疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、慢性閉塞性肺
25 疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、骨粗鬆症、糖尿病または動脈硬化の予防・治療剤である請求項16記載の医薬組成物。

1 9. 哺乳動物に対して請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするホスホジエステラーゼ4阻害方法。

20. 哺乳動物に対して請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする炎症性疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、骨粗鬆症、糖尿病または動脈硬化の予防・治療方法。

5 21. ホスホジエステラーゼ4阻害剤を製造するための請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

22. 炎症性疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、うつ病、アルツハイマー型痴呆症、記憶障害、骨粗鬆症、糖尿病または動脈硬化の予防・治療剤を製造するための請求

10 項1記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09386

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D491/048, A61K31/4355, 31/444, 31/455, 31/4709, 31/517, 31/538, 31/5513, A61P3/10, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 17/00, 19/02, 19/10, 25/24, 25/28, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D491/048, A61K31/4355, 31/444, 31/455, 31/4709, 31/517, 31/538, 31/5513

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/70746 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 September, 2001 (27.09.01), Full text & EP 1270577 A	1-18, 21, 22
P, X	WO 03/35650 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 01 May, 2003 (01.05.03), Full text & JP 2003-171381 A	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
19 August, 2003 (19.08.03)

Date of mailing of the international search report
02 September, 2003 (02.09.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09386

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 19, 20

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 19 and 20 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D491/048, A61K31/4355, 31/444, 31/455, 31/4709, 31/517, 31/538, 31/5513, A61P3/10, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 17/00, 19/02, 19/10, 25/24, 25/28, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D491/048, A61K31/4355, 31/444, 31/455, 31/4709, 31/517, 31/538, 31/5513

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/70746 A (武田薬品工業株式会社) 2001.09.27, 文献全体 & EP 1270577 A	1-18, 21, 22
PX	WO 03/35650 A (武田薬品工業株式会社) 2003.05.01, 文献全体 & JP 2003-171381 A	1-16

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.08.03

国際調査報告の発送日

02.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 19, 20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲19, 20の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。